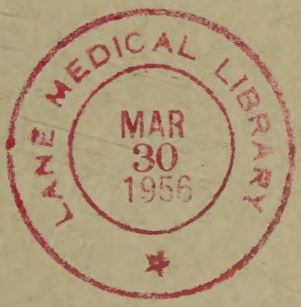
Leiden
1955

L'ALCALOSE CONGENITALE AVEC DIARRHEE

ASPECTS DU METABOLISME MINERAL



E. M. R. A. DUYCK

L'ALCALOSE CONGENITALE AVEC DIARRHEE

ASPECTS DU METABOLISME MINERAL

L'ALCALOSE CONGENITALE AVEC DIARRHEE

ASPECTS DU METABOLISME MINERAL

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR J. N. BAKHUIZEN VAN DEN BRINK, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 8 JULI 1955 TE 14 UUR

DOOR

EMILE MARIE RICHARD AUGUSTE DUYCK

GEBOREN TE YPER (BELGIË) IN 1925

H. E. STENFERT KROESE N.V. - LEIDEN

Promotor: Prof. Dr G. M. H. Veeneklaas

A MA FEMME

A MES PARENTS, A MON BEAU-PERE

Cette investigation fut exécutée dans le service de pédiatrie de l'université de Leyde sous la direction de mon Maître le professeur G. M. H. Veeneklaas.

Au cours de cette étude je fus épaulé de la collaboration du biochimiste attaché au département pédiatrique, C. L. J. Vink.

La contribution des infirmières dans un travail de ce genre est inestimable et je leur sais surtout gré d'avoir su créer autour de l'enfant une ambiance d'affection, de confiance et de joie de vivre.

L'appui financier de la commission culturelle belgo-néerlandaise facilita mon travail et séjour aux Pays-Bas.

Je ne saurai passer sous silence le concours obligeant de mon confrère P. Fontaine.

A tous ceux qui m'ont aidé, je veux exprimer ici ma reconnaissance.

TABLE DE MATIERE

INTRODUCTION XI

Chap. I. ANAMNESE ET EVOLUTION 1

Chap. II. MOYENS D'ETUDE 6
- I. Mesure des ingesta et excreta 6
- II. Calcul des bilans 7
- III. Calcul de l'espace inuline 12
- IV. Technique chimique 12
- V. Analyse statistique des résultats 14

Conclusion

Chap. III. LA DIARRHEE 16
- I. Composition de selles 16
- II. Volume des selles 20
- III. Cas analogues de diarrhées chlorées 23
- IV. Mécanisme d'élimination du Cl 24

Conclusion

Chap. IV. MODIFICATIONS CELLULAIRES ASSOCIÉES À L'ALCALOSE 27
- I. Choix d'une méthode 28
- II. Validité des axiomes 28
- III. Observations cliniques et expérimentales sur l'A.M.H. 35
- IV. Résultats de bilans métaboliques chez la patiente 38

Conclusion

Chap. V. MODIFICATIONS DE LA FONCTION RENALE ASSOCIEES A L'ALCALOSE 50
- I. Fonctions partielles du rein 51
- II. Excrétion rénale du Cl 56
- III. Acidité paradoxale de l'urine et relation entre le pH, $BHCO_3$ et H_2CO_3 urinaires 63

Conclusion

NABESCHOUWING 70

COMMENTS 73

RUCKBETRACHTUNG 76

COMMENTAIRES 79

BIBLIOGRAPHIE 82

Le vrai est le but, le vraisemblable est le danger.

CLAUDE BERNARD

INTRODUCTION

Au mois de mars 1953 une fille âgée de deux ans fut admise dans le service de pédiatrie de Leyde. Elle souffrait d'une diarrhée aqueuse, depuis le troisième jour après sa naissance. Du 6^{me} au 24^{me} mois elle fut traitée dans une autre clinique pédiatrique, qui nous l'envoya en observation.

A l'examen cette diarrhée sans base alimentaire, infectieuse ou anatomique évidente, avait une particularité pathognomique: elle s'accompagnait d'une alcalose métabolique.

Les diarrhées infantiles causent souvent une acidose métabolique, par perte de sécrétions intestinales plus riches en bases qu'en anions fixes.

Cette combinaison non orthodoxe de diarrhée et d'alcalose métabolique fut signalée par Gamble [86] et Darrow [45] séparément. Les points essentiels de leurs descriptions sont les suivants:

la diarrhée aqueuse existe dès la naissance et ne répond pas aux diagnostics et traitements classiques;

l'analyse chimique du sérum révèle une alcalose métabolique hypokaliémique;

les pertes d'électrolytes par les selles sont élevées et fait remarquable, la perte de Cl y est supérieure à celle du Na;

les urines contiennent très peu de Cl.

Un troisième cas, contemporain du nôtre, fut décrit brièvement par Kelsey[123]

Le patient de Gamble succomba, celui de Darrow a 12 ans et présente toujours les mêmes symptômes. Notre patiente est âgée actuellement de quatre ans. Son état de santé physique et psychique est excellent, malgré la persistance de son trouble métabolique.

La dénomination descriptive donnée à ce syndrome „L'alcalose congénitale avec diarrhée" résume en fait les deux problèmes essentiels de cette maladie: la Diarrhée et l'Alcalose. Nous nous proposons de les discuter ici à propos du cas de notre patiente.

I

ANAMNESE ET EVOLUTION

Nous allons décrire successivement l'anamnèse de notre patiente (I) et l'évolution après son admission dans le service de pédiatrie de Leyde (II).

I ANAMNESE DE LA PATIENTE

La patiente est née à domicile le 18.1.1951, à la 36me semaine présumée de la grossesse, quatrième enfant de ce foyer. L'accouchement fut rapide, la mère et l'enfant ne reçurent les premiers soins d'une sage-femme qu'une demi-heure après la naissance. Il n'y eut pas d'incidents dans la période post-natale. Le poids, à la naissance, était de 2800 grammes.

Ce fut la première grossesse difficile. Un oedème des membres inférieurs rendit le repos au lit nécessaire durant les trois premiers mois. Pendant cette période la mère eut également des convulsions, sans perte de connaissance. Il ne nous fut pas possible de connaître l'étiologie de ces accidents convulsifs. Quinze jours avant l'accouchement, la rupture de la poche à eau imposa de nouveau l'alitement. Tout au long de cette grossesse la mère eut des vomissements, mangea peu de viande et but peu de lait. L'influence éventuelle d'une telle grossesse sur la pathogénèse de l'anomalie métabolique de la patiente est du domaine spéculatif.

Les parents, le frère et les deux soeurs de la patiente sont bien portants. Deux soeurs, une tante et une nièce de la mère présentent un goître, sans manifestations d'hyperthyréose. A ce propos, Darrow [52] nous signale incidemment que la mère de son patient fut opérée pour hyperthyroidie. Il s'agit peut-être là d'une coïncidence.

Dès la naissance l'enfant reçut une alimentation artificielle: le lait de vache, l'eau et le sucre furent donnés en proportions et quantités normales pour un nourrisson de cet âge. Dès le troisième jour après la naissance, l'enfant produisit environ 6 à 8 selles aqueuses par jour. Cette diarrhée fut traitée à domicile sous contrôle médical, par les moyens diététiques habituels, sans succès.

Une dystrophie progressive fit admettre l'enfant dans un service de pédiatrie, à l'âge de 5 mois, pesant 5000 g. Elle y resta pratiquement jusqu'à l'âge de 2 ans. En effet, entre chacune des 6 admissions dans ce service se situent de très brefs séjours dans un home d'enfants convalescents.

Il serait fastidieux de donner tous les détails des observations et traitements

faits avec soin dans cette clinique. On y élimina les causes infectieuses, alimentaires et constitutionnelles, des dyspepsies chroniques. La diarrhée resta rebelle au diagnostic et aux divers moyens diététiques employés couramment en pédiatrie. Au cours de 18 mois de séjour dans cette clinique, elle eut trois fois des symptômes de toxicose (les 18.7.51, 1.11.51 et 25.9.52) sans cause précise, pour laquelle une réhydratation intra-veineuse fut nécessaire. Elle eut également de temps à autre des épisodes fébriles sans cause apparente, peut-être explicables par la déshydratation.

Vers le 29.9.52 on constata une très légère saillie de la région mammaire. Celle-ci disparut en même temps que l'atrophie de l'enfant vers le mois de mai 1953.

Cette constatation et son retard de croissance firent entreprendre l'examen de quelques fonctions endocriniennes. On pratiqua des bilans de Na et K, de 24 h. On y détermina la quantité de 17-cétostéroïdes et d'oestrogènes éliminée dans l'urine par 24 h. L'élimination des 17-cétosteroïdes fut de 0.2 mg, celle des oestrogènes resta au dessous de 5 U. I. Le test à l'eau de Robinson Kepler et Power donna un résultat normal. Ces recherches ne fournirent aucune indication. Notons que les résultats de bilans métaboliques approximatifs furent exprimés en concentrations pondérales et non en concentrations ioniques. A notre avis le trouble métabolique fut moins apparent à cause de cela. A cette même époque, l'administration d'acétate de désoxycorticostérone amena une aggravation nette de son état, entraînant une déshydratation considérable avec fièvre et vomissements. Cette réaction nous semble compréhensible chez un patient atteint d'alcalose métabolique hypokaliémique.

Pour finir cette partie de l'anamnèse, signalons que la patiente aurait souvent ruminé dès l'âge de 6 mois jusqu'à l'âge de 9 mois. Elle aurait eu souvent un comportement psychique bizarre. Le pédiatre qui nous envoya la patiente souleva l'hypothèse d'un état psychopathique dont la diarrhée, les vomissements et le psychisme seraient des symptômes. L'on peut se demander si ce n'est pas au contraire le syndrome biologique qui engendra les manifestations psychiques et les vomissements. [48, 50, 69, 183]

II EVOLUTION APRES SON ADMISSION A LEYDE

Lors de son admission la patiente avait un retard statural et pondéral accentué (tableau 1, A).

L'examen clinique révéla, outre sa cachexie, une température de 39°, causée par une pyélite à colibacilles, traitée et guérie en quelques jours après l'administration de sulfamides. (Une pneumonie contractée en décembre 1953 fut le seul incident infectieux au cours de son séjour dans le service).

Une déshydratation légère et les vomissements disparurent après administration de la solution de Ringer par voie sous-cutanée et de KCl per os.

TABLEAU I

Taille (en cm) et poids (en g) de la patiente W. D. lors de son admission (A), au cours de son séjour clinique (B) et de contrôles poliicliniques (C).

	Date	Taille (cm)	Poids (g)
A.	5- 3-'53	77	7.200
B.	14- 6-'53	80	7.500
	15- 4-'54	88	10.400
C.	22- 5-'54	91	11.800
	27- 7-'54	93.5	12.800
	3-11-'54	96.5	13.600
	10- 1-'55	97.8	14.800

La taille fut mesurée en position couchée.

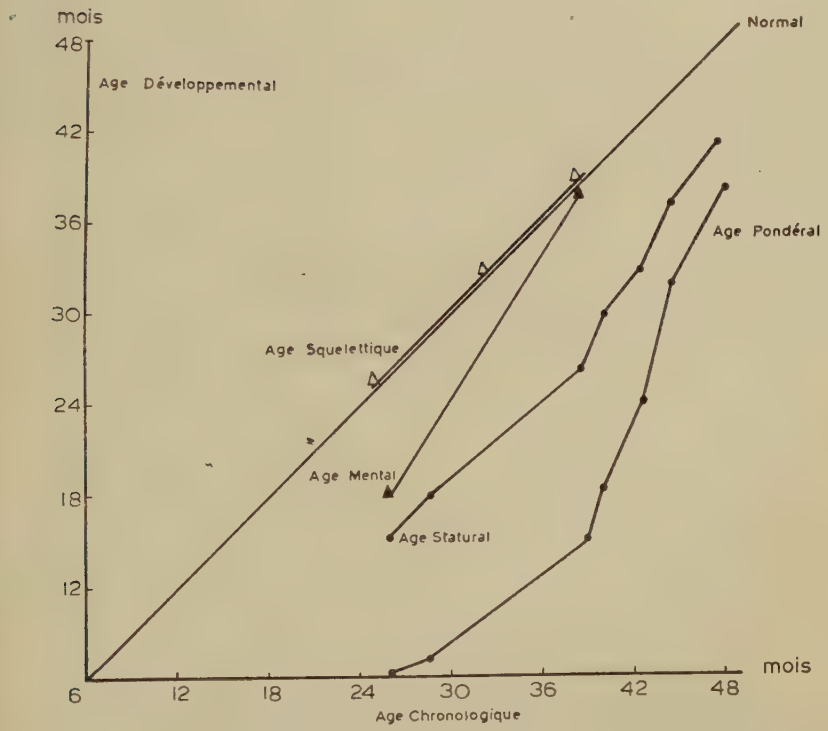


Fig. 1. Comparaison de l'âge développemental et de l'âge chronologique de la patiente.

L'analyse de l'ionogramme du sérum révéla l'anomalie acido-basique extracellulaire: l'alcalose métabolique hypokaliémique (A.M.H.); (tableau II A). Le taux de K fut alors le plus bas, que nous ayons vu chez notre patiente.

Il n'y eut jamais de signes cliniques nets d'hypokaliémie, ni de signes d'hyperexcitabilité que l'on rencontre souvent dans les syndromes d'A.M.H. aigus. [60, 178]

Les signes d'atteinte cardiovasculaire furent minimes sur le tracé électrocardiographique et n'eurent aucune traduction clinique. Nous n'allons pas nous y attarder. La génèse des modifications électrocardiographiques est encore obscure et l'accent est actuellement trop mis sur la seule kaliémie. [138, 171, 189]

TABLEAU II

Concentration de Na, K et Cl en meq/l, de H_2CO_3 et $BHCO_3$ en mM/l, des protéines totales en g %, dans le serum et pH sanguin lors de l'admission (A) au cours des divers bilans (B) et de contrôles policliniques (C).

	Na	K	Cl	H_2CO_3	$BHCO_3$	pH	Protéines totales
A. Admission	150	2.8	80	1.30	40	7.60	7.90
B. I KCl	142	3.1	93	0.96	28	7.58	7.90
	149	3.8	94	1.10	27	7.53	7.51
II NH_4Cl	135	3.8	98	0.93	26.5	7.57	7.51
	146	3.4	106	0.93	18	7.39	7.40
III NH_4Cl	141	3.3	106	0.68	20	7.57	
	139	3.4	105	0.68	20	7.57	7.44
IV NaCl s.c.	145	4.2	88	1.20	30	7.52	7.20
	141	4.3	88	1.19	34	7.57	7.70
V NaCl 1 dose	136	3.3	90	1.08	31	7.58	
	139	3.5	87	1.20	35	7.59	7.35
VI O	135	3.6	93	1.06	29	7.56	
	134	3.3	78	1.22	40	7.64	
VII O	140	3.5	93	1.07	28	7.54	
	139	3.3	82	1.02	33	7.63	
VIII KCl	139	3.3	82	1.02	33	7.63	
	136	4.5	104	0.71	22	7.59	7.35
9- 4-'54 KCl, NaCl	143	3.1	94.5		25		7.90
C. 24- 5-'54 KCl, NaCl	144	3.6	95	0.88	25.5	7.57	7.90
27- 7-'54 KCl, NaCl	141	3.4	87	1.10	27	7.52	6.90
5-11-'54 KCl, NaCl	143	4.8	86	0.96	28	7.56	

Dans la première colonne est indiqué le sel ajouté à l'alimentation. Lors des bilans (B) nous indiquons la plupart du temps la valeur sérique au début (chiffre supérieur) et à la fin du bilan (chiffre inférieur).

Parmi les autres résultats d'analyses chimiques du sérum [1]), le taux de l'urée fut pathologique, mais non toujours. Kelsey [123] signala également l'urémie chez son patient. Darrow [45] trouva par contre une urée sanguine normale. Chez notre patiente ce taux de l'urée varia beaucoup, (valeurs extrêmes: 10 mg % — 90 mg %) et l'altération de la fonction rénale en est une cause probable. (chap VI, I).

L'amélioration de sa condition physique fut constante tout au long de son séjour dans la clinique (tableau 1, figure 1 et figure 2a), davantage encore après le retour de l'enfant dans son foyer.

Son caractère fermé et triste, au début de son séjour en clinique, s'est épanoui parallèlement à l'amélioration de sa condition physique. Son niveau intellectuel (d'après le test de Bühler-Hetzer [21]) correspondait lors de l'admission à celui d'un enfant de 18 mois et ses réactions sociales à celles d'un enfant de deux ans.

Ces tests répétés un an plus tard, avant sa décharge de la clinique (15.45.4) correspondaient alors à son âge chronologique. Ainsi malgré une longue hospitalisation, cet enfant avait rattrapé son retard intellectuel et social. On peut attribuer ce fait aux soins dévoués dont elle fut l'objet de la part du personnel infirmier et à l'amélioration de sa condition physique.

Depuis sa décharge de la clinique, son état est à tous points de vue satisfaisant. L'alcalose métabolique persiste comme on peut le voir dans le tableau II (C). Seule, la diarrhée en est la traduction clinique. Continente, la patiente produit en moyenne 4 à 6 selles aqueuses par jour. A l'alimentation normale pour son âge, nous ajoutons 2 g de chlorure de potassium afin d'avoir une marge de sécurité étendue en face des pertes journalières par les selles.

[1] Moyenne des diverses analyses chimiques du sérum. (Nous indiquons entre parenthèses le nombre de déterminations). Ca 9.9 mg % (7), P anorganique 5.0 mg % (12), Albumine 5.1 g % Cholestérine 257 mg % (5), cholestérine esterifiée 67 %, Phosphatase alcaline 9.7 unités King Armstrong (4). Les épreuves des fonctions hépatiques, y compris l'excrétion du B.S.P. et l'élimination de galactose après injection i.v. unique [208] furent normales.

II

MOYENS D'ETUDE

I. MESURE DES INGESTA ET DES EXCRETA

La mesure exacte des ingesta et des excreta est un temps essentiel de tout bilan métabolique. En effet, à défaut de cette condition primordiale, les résultats perdent de leur signification. A cause de son importance, nous allons détailler ce côté technique de l'investigation.

1. Les *ingesta* consistaient en un lait albumineux, additionné de glucose, de farine de riz et de vitamines. La quantité était adaptée aux besoins de la patiente.

L'alimentation lactée possède beaucoup d'avantages. Elle contient la plupart des éléments indispensables à la croissance de l'organisme. Sa préparation et les analyses chimiques sont relativement simples. Le lait albumineux fut choisi au début des bilans et donné à titre thérapeutique. Une meilleure compréhension de la maladie nous fit admettre plus tard l'inutilité de cette alimentation. Dès la fin de 1954 nous avons donné à notre patiente une alimentation normale pour son âge.

La quantité de lait nécessaire était préparée d'avance avant chaque bilan et divisée en trois portions. Une première portion était destinée à l'alimentation de la fillette, une deuxième réservée aux déterminations chimiques, une troisième gardée indéfiniment en réserve. Cette précaution permet de vérifier à chaque instant un résultat et d'exécuter éventuellement des analyses supplémentaires. Les trois portions étaient conservées en glacière (—6° C.) Nous avons pesé chaque jour les bouteilles avant et après l'alimentation. La différence de poids nous indiquait la quantité de lait ingérée, le poids spécifique du mélange étant connu. Nous avions à notre disposition des tampons d'ouate de poids connu, dans lesquels sont recueillis les vomissements éventuels. Nous n'avons pas dû nous en servir.

Les ingesta du bilan VI donnent une idée de la composition minérale du lait employé.

2. Les *excreta* par voies rénale et intestinale peuvent être mesurés directement. Les pertes par la peau et les poumons doivent être calculées indirectement (page 10). Recueillir séparément et quantitativement les urines et les selles chez une fille incontinente pendant plus de 24 heures, n'est pas chose aisée, [66, 76]

et nous n'avons pas pu trouver dans la littérature médicale une indication à ce sujet. Une cathétérisation dépassant 24 h expose la patiente aux dangers d'infection des voies urinaires. Nous avons cherché une autre technique.

Parmi les différents appareils essayés à cet effet, nous avons retenu celui indiqué dans la figure 2b. Le dentiste, monsieur U. J. van Dijk, attaché aux cliniques universitaires, nous fabriqua plusieurs de ces réceptacles en matière plastique essayés sur moulage et sur la patiente. Ils sont parfaitement étanches; un tuyau en caoutchouc prolonge le réceptacle jusqu'à un réservoir placé sous le lit de la malade. Toutes les six heures, les urines et selles émises étaient placées en glacière. Comme antiseptique nous avons choisi le toluène.

Dans certains cas, l'urine était recueillie sous paraffine, par cathétère, pour la mesure du pH et du CO_2 total.

L'enfant était couchée pendant les bilans dans un lit à métabolisme, en position horizontale, ceci dans le but d'éliminer l'influence posturale sur l'excrétion des électrolytes. [13, 196]

II. CALCULS DES BILANS

Nous avons calculé du Na, K, Ca, Cl, P, S, N et de l'H_2O le bilan externe; du Na, K, Cl, H_2O également le bilan interne.

1. Bilans externes

Par bilans externes (b) nous entendons la différence entre les apports par voie entérale et parentérale (E) et les sorties par voie rénale, intestinale, cutanée et pulmonaire (S) pendant une période définie de jours. Donc:

$$b = E - S$$

b, E et S sont exprimés en meq (Na, K, Ca, Cl et S) en mM (P) ou en grammes (N et H_2O).

2. Bilans internes

Par bilans internes nous entendons les transferts d'eau, de Na et de K entre le secteur extracellulaire (e.c.) et intracellulaire (i.c.).

Ces transferts peuvent être mis en évidence par plusieurs méthodes dont nous discuterons le choix au chap. V. Nous devons donner au terme secteur i.c. un sens large. S'il est vrai que le siège principal de ces échanges est situé dans les muscles qui contiennent 70 % de l'eau i.c. totale [45, 48, 119], l'intervention du tissu osseux, beaucoup moins importante, ne peut cependant pas être exclue. [7, 65]

Nous avons basé nos calculs sur l'acceptation des deux axiomes suivants: (1) La totalité du Cl est située dans le secteur e.c. Le bilan du Cl et la variation de sa concentration dans le liquide e.c. permet de calculer les variations de l'espace e.c. au cours d'un bilan.

(2) Le volume de l'eau e.c. représente 25 % du poids corporel, pour autant qu'il n'existe pas de déshydratation.

Ces axiomes acceptés, une série d'équations permet de calculer la quantité d'eau, de Na et de K transférés entre les deux secteurs.

Comme nous travaillons avec des concentrations dans le liquide e.c., nous devons d'abord corriger les concentrations sériques en concentrations dans le liquide e.c.

Nous employons dans la série d'équations ci-dessous quelques signes conventionnels dont voici le sens.

[ ] = concentration en meq/l
( ) = quantité en meq ou en g
△ = variation d'une valeur au cours de l'observation
s = sérum
b . . . = bilan externe
1 et 2 en index désignent une valeur respectivement au début ou à la fin d'un bilan

A. Correction des concentrations sériques en concentrations dans le liquide e. c.

La différence de concentration du Na, K et Cl dans le sérum et le liquide e.c. est un effet de l'équilibre Donnan et de la différence du pourcentage de l'eau dans ces deux liquides. Nous avons omis la faible correction de l'équilibre Donnan due au pH. Nous avons choisi les corrections utilisées par Darrow chez son patient. Elles sont d'usage courant et facilitent la comparaison de nos résultats avec les siens:

$$[Cl]_s \times 1.11 = [Cl]_{e.c.}$$
$$[Na \text{ ou } K]_s \times 1.02 = [Na \text{ ou } K]_{e.c.}$$

B. Calcul des transferts de Na, K et H_2O entre secteurs e.c. et i.c.

a. Nous admettons que la variation de l'espace chlore est égale à la variation de volume de l'espace e.c.:

$\triangle (H_2O)_{e.c.} = \triangle$ espace chlore.

Or $(H_2O)_{e.c.}$, représente 25 % du poids corporel, dès lors $(H_2O)_{e.c.2}$ pourra être calculé comme suit:

$$[Cl]_{e.c.1} \times (H_2O)_{e.c.1} = (Cl)_1$$
$$(Cl)_1 + bCl = (Cl)_2$$
$$(Cl)_2 \;/\; [Cl]_2 = (H_2O)_{e.c.2}$$
$$\text{D'où:} \quad \triangle (H_2O)_{e.c.} = (H_2O)_{e.c.2} - (H_2O)_{e.c.1}$$

b. Une fois connu cette $\triangle (H_2O)_{e.c.}$ il est facile de calculer le bilan e.c. du Na et du K: $\triangle (Na)_{e.c.}$ et $\triangle (K)_{e.c.}$

Fig. 2*a*

Patiente lors de son admission

Patiente lors de sa décharge de la clinique

Fig. 2*b*

Réceptacle utilisé pour la collection des urines. L'extrémité gauche s'adapte entre les grandes et petites lèvres et y est maintenue par du sparadrap. A l' extrémité droite on fixe un tuyau en caoutchouc.

Si nous retranchons ce bilan extracellulaire du bilan total, nous obtenons les bilans cellulaires de ces ions, donc:

$$[\text{Na ou K}] \times (H_2O)_{e.c.1} = (\text{Na ou K})_1$$
$$[\text{Na ou K}] \times (H_2O)_{e.c.2} = (\text{Na ou K})_2$$
$$\triangle (\text{Na ou K})_{e.c.} = (\text{Na ou K})_2 - (\text{Na ou K})_1$$
$$\triangle (\text{Na ou K})_{i.c.} = (\text{bNa ou bK}) - \triangle (\text{Na ou K})_{e.c.}$$

c. Le bilan total d'eau est approximativement égal à la différence de poids corporel entre le début et la fin du bilan au cours d'expériences brèves.

$$\triangle (H_2O) \text{ total} = \triangle \text{ poids corporel.}$$

Dès lors $\triangle (H_2O)$ tot. $- \triangle (H_2O)_{e.c.} = \triangle (H_2O)_{i.c.}$

La série d'opérations est illustrée dans le tableau III.

TABLEAU III

Exemple de calcul des bilans internes

Bilan I (de 30.6 mM de NaCl à 30.6 mM de KCl)

Correction des concentrations sériques en concentrations du liquide e.c.

Cl initial:	1.11 × 93	= 103	meq/l de liquide e.c.	= $[Cl]_1$
final :	1.11 × 94	= 104	meq/l de liquide e.c.	= $[Cl]_2$
Na initial:	1.02 × 142	= 145	meq/l de liquide e.c.	= $[Na]_1$
final :	1.02 × 139	= 142	meq/l de liquide e.c.	= $[Na]_2$
K initial:	1.02 × 3.1	= 3.2	meq/l de liquide e.c.	= $[K]_1$
final :	1.02 × 3.8	= 3.9	meq/l de liquide e.c.	= $[K]_2$

Bilans externes

Cl :	6.5 meq	K :	16.8 meq
Na :	—16.8 meq	N :	2.28 g

Changement de volume du secteur i.c. et e.c.

Eau e.c. initiale	=	7.520 ×	0.25 =	1.880	ml
(Cl) e.c. initiale	=	1.88 ×	103 =	193.5	meq
(Cl) e.c. final	=	193.5 +	6.5 =	200	meq
Eau e.c. finale	=	200/104	=	1920	ml

△ Eau e.c.	=	40 ml
△ Poids de la patiente	=	90 g
△ Eau i.c.	=	50 ml

Transferts de Na et de K entre secteurs e.c. et i.c.

(Na) e.c. initial	=	1.88 ×	146 =	274	meq
(Na) e.c. final	=	1.92 ×	142 =	273	meq
△Na e.c.			=	— 1	meq
bilan externe Na	=			— 16.8	meq
△Na i.c.	=			— 15.8	meq
(K) e.c. initial	=	1.88 ×	3.2 =	6.0	meq
(K) e.c. final	=	1.92 ×	3.9 =	7.4	meq
△K e.c.				1.4	meq
bilan externe de K	=			16.8	meq
△K i.c.				15.4	meq
K_N	=	2.86 ×	2.28 =	6.5	meq
K en excès	=			8.9	meq

3. Bilans théoriques

La rétention d'eau et d'électrolytes peut se faire dans des rapports bien définis pour chaque système d'organe. Ainsi dans l'anabolisme ou le catabolisme des cellules, 1 gramme d'azote est associé à 2.86 meq de K. La formule $b_N \times 2.86$ donnera la quantité de K théoriquement associée au métabolisme des protéines cellulaires (b_N signifie bilan externe de N). Nous appelons "K en excès" le K, gagné ou perdu par les cellules, non associé à l'anabolisme ou catabolisme des protéines cellulaires:

$$K \text{ en excès} = \triangle K \text{ i.c.} - (b_N \times 2.86).$$

Nous avons eu l'intention de calculer les bilans théoriques dérivés des bilans externes de Ca, P et S. Nous y avons renoncé par après à cause de l'incertitude de leur interprétation. [119]

4. Bilan de l'eau

Nous avons accepté que la différence de poids du sujet entre le début et la fin du bilan représente une approximation suffisante du bilan de l'eau au cours d'observations brèves. Pour calculer le bilan externe des électrolytes, la mesure de l'eau perdue par voie insensible s'imposait. Nous appelons pertes insensibles d'eau et d'électrolytes toute perte extra-rénale et extra-intestinale de ces éléments. En théorie, le terme insensible ne pourrait pas s'appliquer à la sueur sensible. Mais dans ces calculs de bilans cette distinction entre sueur sensible et insensible est arbitraire.

Ces pertes insensibles peuvent être calculées par deux méthodes.

1ère méthode: Camerer et Söldner [26, 87] ont calculé combien d'électrolytes et d'eau sont retenus par gramme de poids gagné (rétention réelle). Si l'on retranche de la rétention apparente (rétention apparente = ingesta — excreta dans les urines et les selles) la rétention réelle, l'on obtient la quantité d'eau et d'électrolytes perdus insensiblement:

Rétention apparente — Rétention réelle = Pertes insensibles.

Cette méthode est utile dans les bilans de longue durée où l'on connaît le gain de poids normal par jour. Au cours d'expériences brèves, ce coefficient n'est pas applicable, les changements de poids signifiant plutôt gain ou perte d'eau corporelle. Pour ce motif nous nous sommes servis de la deuxième méthode.

2me méthode: Dans les conditions de métabolisme basal, en admettant un coefficient respiratoire normal (p.ex. 0.82), les pertes insensibles d'eau (EI) par les poumons et la peau ont, en l'absence de sueur, une relation constante avec le nombre total de calories brûlées.

EI = Calories / 2.41 (1)

La perte insensible de poids (PI), également exprimée en grammes, est

surtout due à cette EI et les échanges gazeux au niveau du poumon n'interviennent que pour une faible part ($\pm$ 10 %).

PI = Calories / 2.21 (2)

PI calculée théoriquement = EI + (CO_2 — O_2) (3)

La perte insensible de poids peut également être mesurée directement:

PI mesurée directement = (P_1 —P_2) + (P_i — P_e) (4)

P_1 et P_2: poids du sujet au début et à la fin en grammes

P_i : poids des ingesta en grammes

P_e : poids des excreta en grammes

L'équation 2 et 3 nous indique la perte de poids insensible due à la seule évaporation de l'eau. L'équation 4 nous fournit le volume total d'eau perdue par voie insensible, y compris donc les sécrétions sudorales.

La différence entre PI mesurée directement et PI calculée théoriquement nous donne le volume des sueurs. Une fois connu ce volume sudoral, il suffit de déterminer la concentration en électrolytes pour en déduire la perte de minéraux par voie insensible.

Pour la mesure de la concentration de Na, K et Cl dans la sueur nous nous sommes inspirés de la technique de Darling. [53] L'intérêt clinique de cette détermination est indéniable, mais il sort du cadre de cette étude de nous étendre sur ce sujet. [32, 33, 54, 135] Dans le tableau IV nous donnons les diverses étapes du calcul du volume des sueurs.

TABLEAU IV

Calcul des pertes insensibles d'eau

Bilan	(P_2—P_1) a	(pi—pe) b	(a+b) $PI_{mes.}$	$PI_{th.}$	EI	HC	Pu	Lb	Calories tot.	Sueur
I	—45	400	355	340	310	81	29.1	32.5	753	15
II	0	360	360	344	313	81	31.0	32.5	761	16
III	25	505	530	344	313	81	31.0	32.5	761	186
IV	40	650	690	338	308	81	27.7	32.5	747	352
V	45	370	415	344	313	80	30.8	28.2	760	77
VI	5	590	594	338	308	81	27.8	32.5	748	256
VII	165	380	545	354	322	81	36.0	32.5	783	191
VIII	—130	480	350	355	323	81	36.2	32.5	783	—5

P_1, P_2 = poids du sujet respectivement au début et à la fin du bilan, (P_2—P_1) en grammes/24 h

p_i et p_e = poids respectif des ingesta et des excreta, en grammes/24 h

(a + b) = perte insensible de poids mesurée directement, en grammes/24 h = $PI_{mes.}$

PI_{th} = perte insensible de poids calculée théoriquement, en grammes/24 h

E I = pertes insensibles d'eau calculées d'après la formule EI = Calories/2.41, en grammes/24 h

HC, Pu, Lb = respectivement hydrates de carbone ingérés, protéines oxydées et lipides absorbés, en grammes/24 h.

L'on admet que tous les HC ingérés sont brûlés, que le nombre de grammes de protéines oxydées est égal à l'azote urinaire × 6.25 (P_u) et que les lipides résorbés (Lb) sont brûlés. Evidemment, ces calculs ne nous fournissent qu'une *approximation* du volume de l'eau insensible et de la sueur. Cette approximation est cependant préférable à l'erreur commise si l'on n'en tient pas compte. Les exemples donnés par Gamble [87] qui a employé le coefficient Camerer Söldner et par Darrow [45, 49] qui employa la méthode décrite ici en sont des illustrations convaincantes.

III. CALCUL DE L'ESPACE INULINE

Nous avons employé une méthode similaire à celle indiquée par Hamburger et Ryckewaert [104] à propos de l'espace mannitol. Après une infusion i.v. continue d'inuline, d'une durée de 4 heures, nous avons cessé brusquement l'administration de l'inuline. La concentration de l'inuline diminue alors de façon exponentielle par rapport au temps. [4, 25]

Le volume de distribution (V) de l'inuline est alors déduit de:

1. la différence de concentration ($C_1 - C_2$) dans deux échantillons sériques prélevés successivement après la cessation de l'apport d'inuline,
2. de la quantité d'inuline éliminée dans l'urine dans le même laps de temps, c'est-à-dire entre les deux prélèvements de sang.

$$V = \frac{\text{Quantité éliminée par les urines}}{(C_1 - C_2)}$$

Nous avons fait trois déterminations de cette façon et obtenu des volumes de distribution respectivement de 2350, 2240 et 2440 ml, en moyenne 2340 ml, soit, à l'époque de la détermination, 206 ml/kg. Ce chiffre n'est évidemment qu'une approximation, la durée de l'infusion étant probablement encore trop courte si l'on se réfère au travail de Nichols. [152] Le chiffre trouvé est dans les limites normales de l'espace inuline.[122] Signalons, à titre documentaire que le volume de distribution du galactose fut également de cette grandeur [96, 215] et dans les normes.

IV. TECHNIQUES CHIMIQUES

Nous avons déjà indiqué les méthodes de prélèvement des urines et des selles. La détermination de Na, K, Cl, protéines totales, CO_2 total et pH sanguin nécessitait environ 4 ml de sang. Des dénudations veineuses fréquentes faites avant son admission nous laissèrent une seule veine de petit calibre sur le dos de la main. La quantité fut prélevée par ponction veineuse, sous paraffine liquide, pour éviter toute perte de CO_2. Cette fuite fausserait les

résultats en changeant la réserve alcaline et le pH. Pour la même raison, la prise de sang doit être faite en évitant la stase veineuse prolongée, qui provoquerait une acidose anoxique et le transfert du Cl sérique dans les érythrocytes (phénomène d'Hamburger).

L'existence de ces transferts ioniques entre globules rouges et sérum commande leur séparation rapide après coagulation. Toutes les analyses chimiques du sang, lait, urine, selles et sécrétions sudorales furent faites en duplicata. Une portion de lait, d'urine et de selles de chaque bilan étant gardée indéfiniment en réserve dans la glacière (— 6° C). Cette précaution permet, avons nous vu, de vérifier à chaque instant un résultat ou de faire des déterminations supplémentaires.

La technique ou la méthode choisie dépendait souvent du liquide à analyser. Nous allons passer en revue ces méthodes pour les différents liquides.

1. *Sang*

L'hémoglobine fut appréciée au colorimètre Lumetron. Le *pH* y était mesuré au Beckman pH-mètre, à la température de 20° C. La correction habituelle pour la température corporelle était alors apportée au résultat. La reproductibilité était de 0.02 unité de pH.

2. *Plasma*

La CO_2-totale était mesurée dans le plasma oxalaté d'après la microméthode de van Mook. [205]

Dans le plasma hépariné nous mesurions *l'inuline* avec la méthode décrite par Vesterdal [207] et *l'acide para-amino-hippurique* (P.A.H.) d'après Brun. [20]

3. *Sérum*

Nous avons utilisé le photomètre à flamme pour la mesure de *Na* et *K*. L'usage de cet appareil est trop courant pour qu'il soit encore nécessaire de décrire cette méthode exacte, rapide et sensible.

La méthode au complexon de Holtz [118] fut choisie pour la mesure du *Ca*, tandis qu'une méthode colorimétrique dérivée de Briggs [15] fut utilisée pour la détermination du *phosphate*.

L'appareil colorimétrique utilisé était le spectrophotomètre de Beckman, Modèle DU Quartz. Le *Cl* fut mesuré soit d'après Votoček [210] soit par une méthode potentiométrique décrite par Strengers. [198]

Une variante de la méthode de Langmuir, décrite par Gorter et Grendel, [98] fut utilisée pour la détermination des *protéines totales* et *albumines*.

4. Sueur

Pour la collection nous avons suivi la procédure de Dole. [61] Le *Na*, *K* et *Cl* furent déterminés d'après les méthodes indiquées dans le paragraphe 3. La concentration moyenne de Na, K et Cl dans la sueur fut respectivement 20, 10 et 15 meq/l.

5. Lait

Le *Na* et *K* furent mesurés au photomètre à flamme après destruction avec H_2SO_4et H_2O_2 et soustraction du blanc obtenu du destruat sans lait. Aux solutions standard nous ajoutions également de l'H_2SO_4 pour éliminer l'influence de cette substance sur les déterminations.

Ca, *P* et *N* furent déterminés après destruction avec H_2SO_4. Le Ca était alors précipité sous forme d'oxalate de Ca et d'acide oxalique et titré au $KMnO_4$, le *phosphate* mesuré colorimétriquement (voir 3), le N titré après destruction comme NH_3 (Kjeldahl).

Le *sulfate* était déterminé par gravimétrie ($BaSO_4$). Le *Cl* après destruction sèche selon Stolte. [195] Avant cette destruction nous ajoutions au 5 ml de lait, 1 gramme de $NaHCO_3$, pour éviter la volatilisation de Cl.

6. Urine

Pour le *pH* voir 1, pour le CO_2, *l'inuline* et le *PAH* voir 2, le *Na*, *K*, *Cl* et *P*: 3, et le *Ca*, SO_4 et *N*: 5.
L'acidité titrable fut déterminée d'après Henderson et Palmer. [109]

7. Selles

Pour le *pH* voir 1, et le *Na*, *K*, *Ca*, *Cl*, *S*, *P* et *N*: 5.

V. ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

La sommation des erreurs commises inévitablement au cours de diverses déterminations chimiques et de la mesure des ingesta et excreta doit être prise en considération dans l'interprétation des bilans.

L'analyse statistique de ces erreurs probables est basée sur les 3 équations suivantes:

1. $(A \pm \sigma_A) \pm (B \pm \sigma_B) = A \pm B \pm \sqrt{\sigma^2_A + \sigma^2_B}$

2. $(A \pm \sigma_A)\,(B \pm \sigma_B) = A\,B \pm \sqrt{(A\,\sigma_B)^2 + (B\,\sigma_A)^2}$

3. $$\frac{A \pm \sigma_A}{B \pm \sigma_B} = \frac{A}{B} \pm \frac{1}{B}\sqrt{\left(\frac{A\,\sigma_B}{B}\right)^2 + \sigma^2_A}$$

Nous admettons dans ces équations qu'il n'y a pas de corrélation entre les termes A et B.

σ_A et σ_B représentent la déviation standard respectivement de A et B.

σ de la détermination de Na, K, et Cl dans les divers liquides analysés respectivement: $\pm$ 1 %, $\pm$ 2 %, et $\pm$ 1.5 %.

σ du poids du lait: $\pm$ 0.010 kg.

σ du volume e.c.: $\pm$ 0.001 l.

σ du volume des urines et selles: $\pm$ 0.030 l.

Dans le tableau ci-dessous (V) nous avons noté la déviation standard des différentes déterminations intervenant dans le calcul des 8 bilans.

TABLEAU V

Déviation standard (en meq ou ml) des analyses et calculs utilisés au cours des 8 bilans

Bilan	bNa	$\triangle Na_{e.c.}$	bK	$\triangle K_{e.c.}$	bCl	$\triangle H_2O_{e.c.}$	$\triangle Na_{i.c.}$	$\triangle K_{i.c.}$
I	0.5	7.5	2.1	0.2	2.0	0.04	7.6	2.1
II	0.5	7.5	1.0	0.2	2.0	0.04	7.6	1.0
III	0.5	7.5	1.0	0.2	2.0	0.04	7.6	1.0
IV	1.8	7.5	1.0	0.2	2.0	0.04	7.7	1.0
V	1.8	7.5	1.0	0.2	2.0	0.04	7.6	1.0
VI	0.5	6.6	1.0	0.2	2.0	0.04	6.6	1.0
VIII	0.5	7.5	3.2	0.2	2.1	0.04	7.6	3.2

Conclusion: Si nous nous sommes inspirés pour la technique de bilans, des procédés classiques, exposés e.a. dans le livre de Macy,[137] il nous a paru utile de préciser quelques points, soit à cause de leur difficulté technique, soit à cause de leur importance théorique. Les procédés chimiques furent donnés à titre d'indication. L'analyse statistique des déterminations et calculs guida notre interprétation.

Pour des raisons typographiques nous indiquons les ions dans le texte par le symbole de l élément.

III

LA DIARRHEE

La diarrhée est le principal symptôme clinique de l'alcalose congénitale avec diarrhée (A.C.D.).

Quelques questions se posent naturellement à propos

I. de la composition des selles,
II. des facteurs contrôlant leur volume,
III. des cas analogues de diarrhées chlorées,
IV. du mécanisme d'élimination intestinale du Cl.

I. COMPOSITION DES SELLES

Les selles étaient et sont encore aqueuses et peu colorées. Après sédimentation des matières solides, surnage une grande quantité de liquide trouble, à peine coloré. L'odeur en est indéfinissable.

L'analyse chimique des selles de notre patiente allait nous apporter des données fort importantes.

La composition chimique des selles diarrhéiques du nourrisson est connue depuis longtemps. Sa connaissance permit de mieux traiter les perturbations hydrominérales associées à la diarrhée. Nous avons comparé les quantités (figure 3) et la concentration (tableau VI) d'électrolytes et d'extrait sec éliminés par les selles normales (I) et diarrhéiques (II et III) de nourrissons d'une part et par les fèces de l'A.C.D. d'autre part (IV).

Les chiffres des trois premiers types de selles, indiqués au tableau II et à la figure 3, sont empruntés à un travail de Holt, Courtney et Fales.[117] Ils constituent pour nous une base de comparaison, vu le poids et l'alimentation de notre patiente au moment de l'investigation. Les patients de ces auteurs avaient en moyenne 9 mois, pesaient 10 kg et ils étaient nourris au lait albumineux, comme notre patiente.

Holt, Courtney et Fales [117] n'ont pas classé les diarrhées selon l'étiologie, qui n'influence guère le caractère des selles à cet âge, mais plutôt selon la gravité. Ils appellent aqueuse toute selle dont le volume dépasse 200 ml/24 h.

La différence principale entre les deux types de diarrhée réside dans la concentration élevée de l'ion Cl dans les selles et l'importance de sa perte par 24 h.

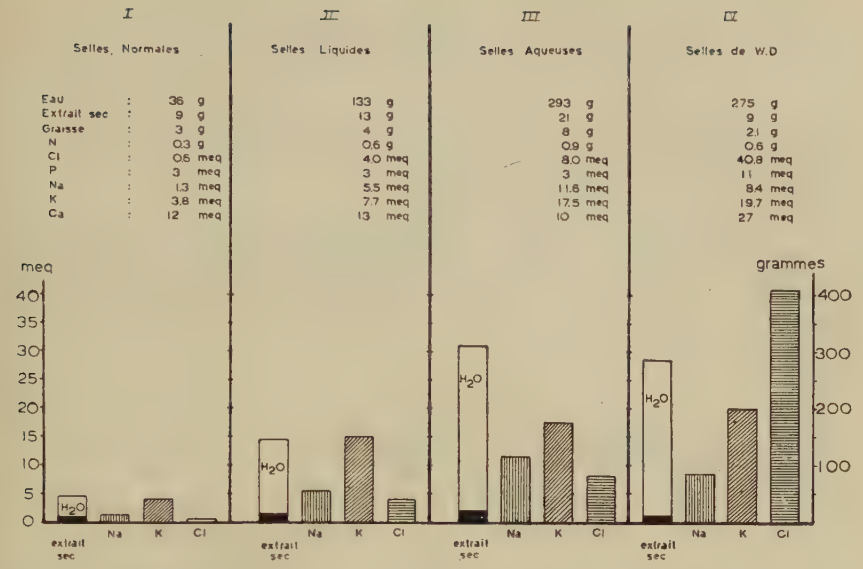


Fig. 3

Quantité d'extrait sec et d'eau (en g), de Na, K et Cl (en meq) éliminés par 24 h dans les selles normales (I) et diarrhéiques (II et III) de nourrissons et par les selles de notre patiente (IV)

TABLEAU VI

Comparaison de la composition chimique des selles normales et diarrhéiques ordinaires (A, B) de nourrissons et les selles des quatre cas d'alcalose congénitale avec diarrhée, (C, D, E et F).

Nombre de bilans ( )	Nombre de cas ( )	En meq/l de selles			pH	Extrait sec %
		Cl	Na	K		
(11) selles normales . . .	(7)	16	36	100		25
A (14) selles liquides . . .	(8)	30	42	57		10
B (10) selles aqueuses . . .	(6)	27	49	59		7.1
C (8) Cas de Gamble. . .	(1)	122 ±4.0	61 ±5.7	45 ±5.2	6.5	
D (5) Cas de Darrow. . .	(1)	133 ±14.4	62 ± 7.7	23 ± 3.0	6.1	2.7
E (3) Cas de Kelsey . . .	(1)	152 ± 6.7	76 ±13.2	59 ±19.0		
F (8) Cas personnel . . .	(1)	148 ± 4.6	42 ± 2.7	55 ± 4.3	6.3	2.8

Pour les concentrations des quatre cas d'A. C. D. nous indiquons la déviation standard de la moyenne

Au lieu de trouver dans l'A.C.D. la perte prédominante et classique de Na et K, nous y voyons une perte de Cl supérieure à la perte de ces deux cations.

La concentration élevée du chlore dans les selles est pathognomique de la maladie, elle est de 50 % supérieure à la concentration du Cl sérique, et contraste avec l'absence du Cl dans l'urine.

En effet si nous comparons l'élimination de Na et Cl respectivement par les urines et les selles par 24 h dans un cas de diarrhée ordinaire, chez le patient de Gamble [86] et notre malade, l'absence de Cl dans l'urine des patients atteints d'A.C.D. est frappante. Notons la similitude des chiffres obtenus dans les deux cas d'A.C.D. (figure 4).

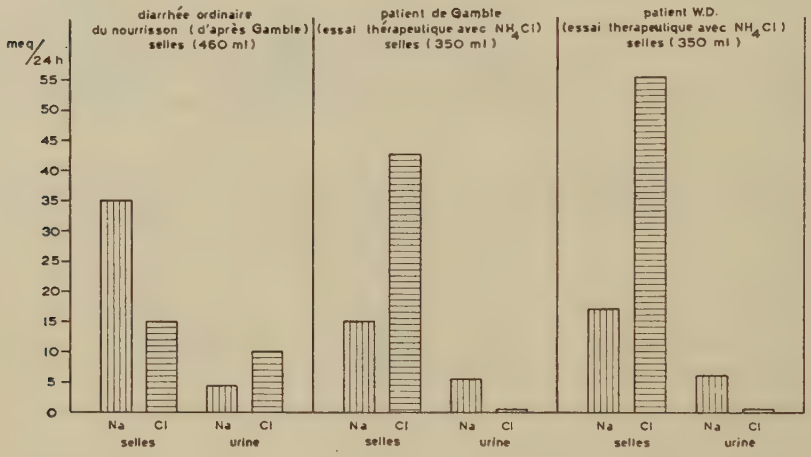


Fig. 4

Comparaison de l'élimination de Na et Cl, en meq par 24h, respectivement dans les selles et l'urine dans un cas de diarrhée banale de nourrisson, chez le patient de Gamble et chez notre patiente.

Comme on peut le remarquer dans le tableau VI, la concentration du Cl fécal reste relativement constante, quelque soit la quantité de Cl administrée, quelque soit la voie d'administration. En d'autres mots, toute élimination accrue de Cl entraîne une augmentation proportionnelle du volume des selles, comme nous le verrons plus loin.

II. VOLUME DES SELLES

Une fois connue la composition chimique des selles, nous avons voulu examiner les facteurs influençant leur volume: celui-ci est avec la consistance des selles un des critères de la gravité ou de l'importance d'une diarrhée. Leur

TABLEAU VII

pH de l'urine (pH_u) et des selles (pH_f) lors des 8 bilans.

Bilan	Sel (mM)	pH_u	pH_f
I	30.6 KCl	6.90	6.40
II	30.6 NH_4Cl	6.01	6.60
III	30.6 NH_4Cl	5.88	6.18
IV	30.6 NaCl	6.79	6.00
V	30.6 NaCl	6.47	6.10
VI		5.98	
VII		5.93	6.56
VIII	54.0 KCl	7.51	6.10

Nous signalons dans la 2e colonne le sel ajouté à l'alimentation en mM

composition anormale permit de supposer à priori une pathogénie non orthodoxe et nous indiqua la voie à suivre, toutes les causes habituelles de diarrhées dont la pathogénie est connue, étant exclues.

Causes habituelles de diarrhée:

A. Une anomalie anatomique au niveau de l'intestin ne fut pas mise en évidence lors d'examens radiologiques répétés. La morphologie et le tonus du tractus digestif semblent normaux. Le passage du repas baryté est cependant rapide, les selles contenant du baryum dès 12 heures après son administration. Le temps de passage est cependant dans les limites normales. [137]

Darrow [45] constata une hypomotilité du grêle chez son patient. Un déficit en potassium en est peut-être la cause. Celui-ci retentit rapidement sur le tonus de l'estomac et du grêle [95, 110]. Au moment de l'examen radiologique, la kaliémie de notre patiente était de 3.5 meq/l.

Gamble [86] ne put pas trouver d'anomalie macroscopique et microscopique dans le tractus digestif de son patient. En effet Gamble crut d'abord à l'existence de tissu gastrique ectopique comme cause de la diarrhée chlorée. Une laparotomie faite dans un but diagnostique et surtout thérapeutique exclua cette possibilité. Dès lors, Gamble considéra l'excrétion active du Cl comme le symptôme d'un équilibre minéral spécial.

B. Une cause infectieuse entérale et parentérale ne fut pas trouvée et n'entraîne d'ailleurs pas une diarrhée chlorée.

C. L'allergie au lait de vache peut se manifester par l'émission de selles liquides [177]. Ni la suppression de l'alimentation lactée, ni sa reprise brusque n'entraîne un changement de l'éosinophilie sanguine, ni un changement du volume ou de l'aspect microscopique des selles, e.a. apparition d'éosinophiles, critère important d'après Rosenblum. [177]

D. Ni l'anamnèse, ni l'examen clinique ou l'aspect des selles ne plaidaient en faveur d'un trouble de la résorption ou de l'excrétion des graisses au niveau de l'intestin. Le coefficient de résorption des graisses fut en moyenne 95 % dans quatre bilans. La faible concentration du Na, K et Cl dans la sueur plaide également contre une fibrose du pancréas. [54]

III. FACTEURS INFLUENÇANT LE VOLUME DES SELLES CHEZ LA PATIENTE

La composition anormale des selles nous guida donc dans la recherche d'une pathogénie. La perte élevée de Cl dans les selles suggéra à Darrow une absorption défectueuse du Cl au niveau de l'intestin, sa perte entraînant l'eau et provoquant l'alcalose e.c. [47]. Il considérait ce fait comme le trouble fondamental de la maladie et pouvait difficilement „visualiser" l'hypothèse de Gamble d'après laquelle un trouble intrinsèque du métabolisme cellulaire serait la cause de la maladie.

Gamble croyait à une élimination active du Cl. En effet il observa une rétention de 84 % du Cl ingéré, lors d'une surcharge au chlorure d'ammonium. De plus le Cl administré par voie parentérale était excrété par l'intestin au lieu de l'être par le rein. [86]

Nous avons analysé les hypothèses contradictoires; car du point de vue de la pathogénie de la maladie, il était important de savoir s'il existe au niveau de l'intestin une mauvaise absorption ou une élimination active de l'ion Cl. Nous avons essayé de résoudre le problème:

A. d'une part en observant l'effet d'une variation brusque de l'apport du Cl par voie entérale,

B. d'autre part en observant l'effet d'une variation de l'apport du NaCl par voie parentérale, (l'administration de doses élevées de K nous sembla trop dangereuse par voie parentérale). Nous n'avons pas utilisé les isotopes radio-actifs Cl^{38} et K^{42}. Nous manquons de bases de comparaison pour étudier de cette façon l'absorption de ces ions au niveau de l'intestin. De plus, l'innocuité de leur emploi chez un enfant n'est pas prouvée.

A. *Effet d'une variation brusque de l'apport du Cl par voie entérale*

Supposons chez la patiente une mauvaise absorption du Cl dans l'intestin. Alors, au cours d'une brusque augmentation de l'apport de cet ion, la rétention du Cl ne sera pas plus grande le premier jour que le deuxième, mais l'excès non absorbé sera éliminé par un volume des selles plus grand et la chlorémie sera peu influencée. Au contraire, dans le cas d'une bonne absorption et d'une élimination active, la rétention du Cl sera plus grande le premier jour que le deuxième, la chlorémie pourra augmenter et l'augmentation du volume des selles sera progressive.

Avant de réaliser cette expérience nous avons d'abord supprimé l'adjonction de sel — 30.6 mM de KCl — à l'alimentation (Bilan VII, incomplet). Il nous a paru intéressant d'observer également l'effet de cette suppression de sel sur le volume et l'excrétion de Cl dans les selles.

L'apport du Cl tomba de 54 meq à 23 meq par 24 h. Dans la figure 5 on peut voir une chute progressive du volume des selles et de l'excrétion du Cl par voie intestinale. Au temps 0, 24 h après la suppression de sel, l'expérience commença. Le volume des selles et l'excrétion du Cl furent respectivement:

de 0 à 12 h: 140 ml et 23. 9 meq, de 12 à 24 h: 104 ml et 17.9 meq; de 24 à 36h: 68 ml et 11.9 meq; de 36 à 48 h: 69 ml et 11.2 meq.

Dans le cas d'une mauvaise absorption de Cl, sa suppression brusque devrait entraîner une diminution brutale du volume des selles.

Nous avons alors ajouté 54 mM de KCl (voir Bilan VIII) à son alimentation, au temps 48 h de la figure 5. Au temps 60 h apparurent les premières selles colorées au rouge carmin. Le volume des selles et l'excrétion du Cl par voie intestinale furent respectivement:

de 60 à 72 h: 78 ml et 12.9 meq; de 72 à 84 h: 112 ml et 18.6 meq; de 84 à 96 h: 268 ml et 22.4 meq et de 96 à 118 h: 294 ml et 40.9 meq.

Au cours de bilan VII le volume des selles et l'excrétion du Cl diminuent progressivement. Au cours de bilan VIII ce n'est qu' à partir de la 48e heure après l'administration de KCl que l'on voit l'excrétion fécale du Cl dépasser la quantité ingérée dans le même laps de temps. La chlorémie s'est élevée de 82 meq à 106 meq par l, la kaliémie de 2.9 à 4.6 meq par l de sérum. L'absorption du chlore semble rapide. Nous avons à plusieurs reprises donné 30.6 meq de NH_4Cl per os en une dose. La chlorémie augmenta de 10 à 15 meq/l dans les 2 à 3 heures. Kelsey, dans un rapport récent, émet l'hypothèse d'une mauvaise absorption du K. [123] Comme dans cette expérience d'augmentation brusque du Cl, nous avons donné le Cl sous forme de KCl, le même raisonnement peut s'appliquer aussi bien pour le K que pour le Cl.

Les résultats des expériences décrites ci-dessous (B) suggèrent également l'importance prépondérante de l'ion Cl sur le volume des selles.

Ces résultats semblent indiquer que cet organisme, par la diarrhée, s'oppose à une modification de son équilibre minéral propre.

B. *Effet de la variation de l'apport de Cl par voie parentérale*

Si l'élimination du Cl par voie intestinale est le fait d'un processus actif, l'administration de doses croissantes de Cl par voie parentérale sera suivie de l'augmentation proportionnelle du Cl par voie intestinale. A l'administration

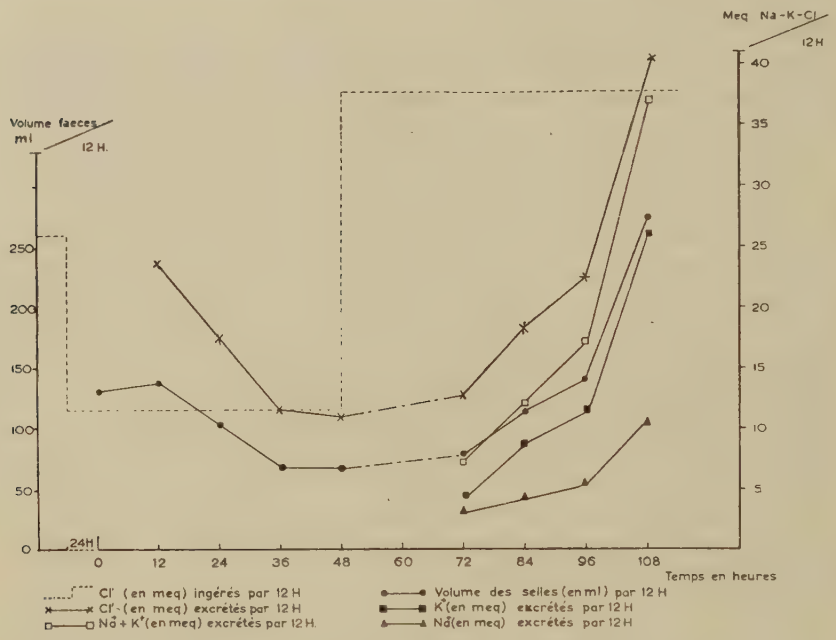


Fig. 5

Effet de la variation de l'apport parentéral du Cl sur le volume des selles, l'excrétion de Na, K, Cl et Na + K par 12 h successives. Chaque point sur les courbes indique l'excrétion ou le volume des 12 heures précédant ce point.

de 30.6 (I_1), 50.6 (I_2) et 200 mM (I_3) de NaCl correspond un volume des selles respectivement de 325, 530 et 1270 ml par 24 h. Les selles furent recueillies dès le début de l'infusion. Pour exclure l'influence d'autres facteurs, la patiente reçut au cours de ces diverses expériences, la même alimentation donnée lors des bilans. Elle fut couchée dans le lit à métabolisme. Les expériences débutèrent chaque fois à la même heure et les urines furent recueillies par cathétérisation.

La figure 6 rend compte de ces essais. Le Cl fut donné sous forme de NaCl isotonique (I_1 et I_3) et de Ringer (I_1 et I_3) par voie sous-cutanée

(I_1) et intra-veineuse (I_2 et I_3). En I_3, le Ringer et la solution de NaCl 9 $^0/_{00}$ furent administrés en quantités égales. Le parallélisme de la quantité injectée et de l'accroissement du volume des selles est significatif.

Lors de l'administration de doses identiques de Cl par la bouche, sous forme de NaCl en I_1 et de KCl en I_2, nous constations un volume des selles inférieur aux volumes constatés lors de l'administration parentérale. Si l'absorption du Cl était défectueuse, on verrait un plus grand volume de selles lors de l'administration entérale.

Dans le tableau IX on peut également remarquer que le cation associé au Cl, influence peu le volume des selles, lors de l'administration entérale de

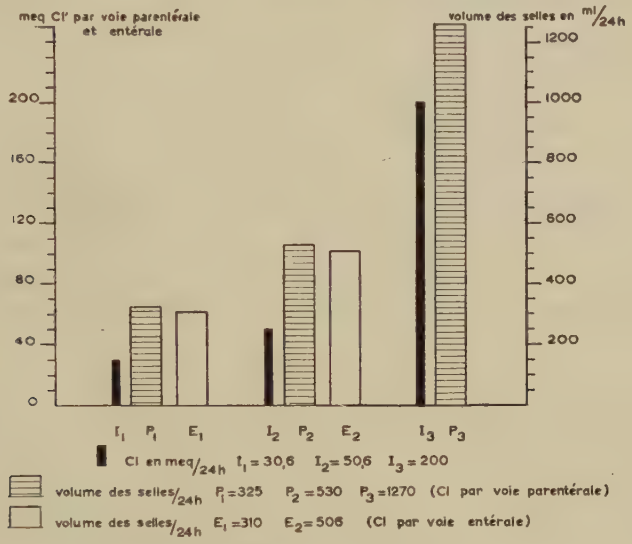

meq Cl' par voie parentérale et entérale
volume des selles en ml/24h
200
160
120
80
40
0
1200
1000
800
600
400
200
I1 P1 E1 I2 P2 E2 I3 P3
Cl en meq/24h I1 = 30,6 I2 = 50,6 I3 = 200
volume des selles/24h P1 = 325 P2 = 530 P3 = 1270 (Cl par voie parentérale)
volume des selles/24h E1 = 310 E2 = 506 (Cl par voie entérale)

Fig. 6

Effet de la variation de l'apport entéral et parentéral du Cl, en meq/24h, sur le volume des selles, en ml/24h.

chlorures. L'identité des volumes des selles par 24 h lors de l'administration d'une quantité équimolaire de NaCl et de KCl respectivement par voie parentérale et entérale, plaide également dans ce sens.

IV. CAS ANALOGUES DE DIARRHEES CHLOREES

Il existe des diarrhées présentant une certaine analogie avec l'A.C.D. Ainsi Gardner [91] signale chez des rats soumis à une diète déficiente en K, l'apparition d'une diarrhée chlorée. En clinique, Broch [16] trouve le syndrome d' A.M.H. chez un patient atteint de colite ulcéreuse et suppose une perte élevée de Cl dans les selles. Il le suppose, parce qu'il n'a pas analysé la composition chimique des fèces. Les symptômes de son malade disparaissent avec l'administration de KCl.

Ariel [2] analyse les selles aqueuses émises par une bouche de colostomie d'un adulte présentant le syndrome humoral de l'A.M.H. Elles contiennent beaucoup de Cl, la concentration du Cl (± 40 meq/l) est cependant beaucoup moins élevée que dans les selles de l'A.C.D. (± 140 meq/l). Ni le syndrome humoral, ni la diarrhée ne répondent à l'administration de NaCl.

L'administration de doses importantes de NaCl par voie i.v. aggrave même la diarrhée; l'administration de KCl réduit considérablement la diarrhée, de 3000 ml à 300 ml par 24 h, et normalise les valeurs sériques. L'auteur attribue également cet excès de Cl fécal à une élimination intestinale active, sous l'influence d'un déficit potassique.

Prader [164] signale une A.M.H. au cours d'une diarrhée congénitale avec hyposthénurie. L'élimination de Cl par les selles est importante mais de moitié inférieure à celle du Na, les urines contiennent beaucoup de Cl. Ce syndrome était également corrigé par l'administration de KCl.

Chez ces patients la diarrhée chlorée constitue un „accident métabolique" corrigé par l'administration de K. Dans l'A.C.D. elle constitue un „état métabolique" où l'administration de K s'impose mais ne corrige pas le syndrome. La question de savoir pourquoi tout déficit en K ne s'accompagne pas automatiquement d'une diarrhée chlorée, est importante; mais il sort du cadre assigné à notre étude d'y répondre. L'expérimentation animale pourra peut-être la résoudre.

V. MECANISME D'ELIMINATION INTESTINALE DU CHLORE

La question de savoir par quel mécanisme le Cl est éliminé activement par l'intestin, est également difficile. Nous connaissons fort peu de choses de ces fonctions intestinales chez l'homme, peut-être à cause de l'inaccessibilité de ces organes. L'expérimentation animale nous fournit plusieurs données importantes.

De Beer [59] commenta en 1935 la similitude du squelette chimique des sécrétions intestinales et du liquide e.c. Il constata la variation inverse de la concentration de Cl et HCO_3 dans les sécrétions intestinales, alors que la concentration de Na et K restent assez constantes. Il étudie sur anses iléales, jéjunales et côloniques isolées de chien, l'influence d'une modification de l'équilibre acido-basique du sang sur la concentration des électrolytes intestinaux. L'alcalose e.c. s'accompagne chez un certain nombre d'animaux d'une diminution du pH des sécrétions intestinales et d'une augmentation de leur concentration en Cl.

Lorsqu'il augmente la chlorémie par injection de solutions isotoniques de NaCl, la concentration du Cl intestinal augmente également. La ressemblance de la première réaction avec celle de notre patiente est assez frappante.

Herrin [112] remarque également chez le chien à fistules intestinales multiples le rapport inverse du Cl et HCO_3, il constata que la concentration du Cl intestinal peut être supérieure à celle du sérum, comme nous l'avons remarqué chez notre patiente. De plus une hypochlorémie ne protège pas contre la perte du Cl par voie intestinale et cette excrétion de Cl est indépendante de la chlorémie.

Robinson [172] constate sur anses isolées d'intestin de chien que chaque segment intestinal possède son pH propre et tend à corriger toute modification apportée à ce pH par instillation dans ces anses de liquides de pH différent.

McGee et Hastings[144] retrouvent les faits, décrits par Robinson, chez l'homme.

D'Agostino [41] étudie le rapport inverse de Cl-HCO_3 sur anses isolées de côlon et remarque qu'il y a un échange de 1 meq de Cl pour 1 meq de HCO_3 dont la concentration augmente progressivement dans la lumière intestinale.

L'intestin en général et peut-être le côlon en particulier semblent donc pouvoir jouer un rôle important dans l'équilibre acido-basique de l'organisme. Les diarrhées dont nous avons parlé, la diminution de l'excrétion fécale du Na chez les cardiaques [6] et patients atteints de néphrose [219], l'hyperchlorémie après uretéro-colostomie en sont des exemples en physiopathologie humaine.[1, 125] Tous ces transferts d'électrolytes sont effectués grâce au métabolisme cellaire [159, 209] et nous avons donc essayé de mettre en évidence quel mécanisme cellulaire intervenait dans cette élimination active du Cl. Comme un échange Cl-HCO_3 est un mécanisme possible et que le transport de HCO_3 est influencé par l'anhydrase carbonique, nous avons tenté d'influencer cet échange Cl-HCO_3 par administration orale de Diamox (7.5 mg/kg). Le Diamox ou Lederle 6063 est le 2-acetylamino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide. Il est un inhibiteur puissant et spécifique de l'anhydrase carbonique et catalyse puissamment les réactions A et B:

$$H_2O + CO_2 \underset{}{\overset{A}{\rightleftharpoons}} H_2CO_3 \overset{B}{\rightleftharpoons} H^+ + HCO_3'$$

Après l'administration de ce produit, à deux reprises, le pH des selles passa de 5.9 à 8.1 et la concentration de Cl descendit de 140 meq à 118 meq/l. La concentration du K fut peu influencée et celle du Na monta de 43 meq à 69 meq par litre de selles, dont l'aspect ne fut pas modifié. Ces effets furent apparents dans des selles émises 4 heures après l'administration de Diamox et 12 heures plus tard les selles avaient leur profil electrolytique habituel. Cette rapidité de changement de composition chimique des fèces nous confirme dans notre opinion que ces selles aqueuses représentent un produit d'excrétion plutôt qu'un résidu non absorbé . Cette expérience suggère l'in-

tervention de l'anhydrase carbonique dans l'échange $Cl\text{-}HCO_3$ au niveau de l'intestin. Au cours des diverses épreuves rénales au Diamox nous avons constaté chaque fois un abaissement de cet ordre du pH des selles.

CONCLUSION

Les selles de l'alcalose congénitale avec diarrhée sont aqueuses (2.7 % d'extrait sec) et acides (pH 6.1). La concentration élevée du Cl et sa perte importante dans les selles, supérieure à celle du Na, sont des signes pathognomiques de la maladie.

Les expériences de surcharge avec le KCl par voie entérale suggèrent une bonne absorption de ces ions. L'effet de l'administration de doses croissantes de NaCl par voie parentérale indique une excrétion du Cl dans l'intestin. Cette élimination influence nettement le volume des selles et semble être l'effet d'un échange $Cl\text{-}HCO_3$.

Contrairement aux autres diarrhées chlorées, cette diarrhée ci ne répond pas à l'administration de sels de potassium.

IV

MODIFICATIONS CELLULAIRES ASSOCIEES A L'ALCALOSE

L'alcalose métabolique hypokaliémique (A.M.H.) est le deuxième grand problème de cette maladie. Cette A.M.H. est intimement liée à la diarrhée et la perte déséquilibrée du Cl par voie intestinale en est une cause immédiate.

Le syndrome A.M.H. est souvent observé en clinique [2, 10, 16, 23, 60, 69, 164, 181, 200b, 217] et reproduit en expérimentation animale. [35, 46, 47, 70, 85, 91, 201] Il est contemporain de modifications de l'équilibre minéral des cellules, que nous étudierons dans ce chapître IV. Les modifications de la fonction rénale associées à l'A.M.H. feront l'objet de chapitre V.

La perturbation de l'équilibre minéral des cellules est réalisée par des transferts d'électrolytes et d'eau entre les secteurs e.c. et i.c. Ils aboutissent à un nouvel état d'équilibre minéral de l'organisme. Du côté e.c. on trouve une hypokaliémie avec augmentation du pH et de la réserve alcaline, et du côté i.c. une diminution du pH et du rapport K/Na. L'attention est principalement dirigée actuellement sur les passages du K, Na et H et de l'eau entre les deux grands secteurs de l'organisme. Nous avons voulu chez la patiente observer les réactions i.c. et e.c. aux modifications expérimentales. De l'ampleur et de la direction de ces transferts nous essayerons de tirer des déductions concernant la composition cellulaire et le traitement éventuel de la maladie. La mise en évidence de ces transferts impose le choix d'une méthode (objet du paragraphe I) et l'emploi d'un certain nombre d'axiomes qu'il nous faut justifier (objet du paragraphe II). Nous allons ensuite, dans le paragraphe III, rappeler l'essentiel des observations cliniques et expérimentales concernant l'A.M.H. pour les comparer aux observations faites chez notre patiente (paragraphe IV).

De nombreux travaux décrivent les propriétés des membranes cellulaires et mesurent les courants électriques contemporains des passages d'ions à travers les membranes cellulaires [24, 115, 204]. Cet aspect de la question n'est pas (encore) du domaine clinique.

I. CHOIX D'UNE METHODE

1. Les manifestations cliniques et électrocardiographiques sont trop imprécises et ne permettent pas de diagnostiquer avec certitude une modification de l'équilibre minéral.

2. L'analyse chimique du plasma met en évidence la déviation de l'équilibre acido-basique normal. Par raisonnement, l'on ne peut qu'en déduire une anomalie de la composition minérale intracellulaire.

3. L'étude de l'érythrocyte est de prime abord séduisante. On peut l'isoler et l'examiner avec facilité. Mais le globule rouge est une cellule fondamentalement différente des autres cellules de l'organisme:

elle ne contient pas de noyau;

sa richesse en Cl contraste avec la concentration du Cl dans les autres cellules (70 meq/l d'eau d'érythrocytes contre 3 meq/l de liquide i.c. dans le muscle [90];

de par ses fonctions, son système enzymatique est différent;

la masse des érythrocytes est insignifiante, comparée à celle du tissu musculaire.

Ces réserves faites, l'on retrouve souvent dans l'érythrocyte des mouvements ioniques similaires à ceux que nous allons décrire. L'analyse des érythrocytes peut donc fournir des renseignements qualitatifs et présenter dans certaines circonstances une valeur pronostique. [103] Dans les troubles chroniques cependant, les érythrocytes peuvent présenter une composition minérale normale, alors qu'existe une forte déplétion cellulaire en K. [187]

4. L'examen direct des tissus est une méthode de choix pour l'animal de laboratoire. Elle donne une vue „instantanée" de la composition cellulaire, non le „film" des évènements. La répétition fréquente des biopsies s'impose donc et constitue à nos yeux un inconvénient sérieux pour son emploi clinique. Il fut e.a. utilisé par Mudge et Vislocky [147] chez l'adulte et par Fox Slowody à l'autopsie d'enfants, atteints de néphrose. [77]

5. L'emploi d'isotopes radioactifs fut déjà discuté au chapître III.

6. L'étude des bilans est une méthode éprouvée, malgré l'imperfection des axiomes employés. Elle seule permet de suivre l'ampleur et la direction des transferts. Nous avons choisi cette méthode et devons justifier dès lors quelques axiomes utilisés.

II. VALIDITE DES AXIOMES EMPLOYES

Nous avons basé l'étude des transferts d'eau de Na et K sur deux axiomes déjà cités au chapitre II. Nous les rappelons ici:

(1) L'ion Cl occupe une position essentiellement e.c. Nous n'apportons aucune correction pour la faible quantité contenue dans le secteur i.c. Son bilan

et le changement de concentration dans le liquide e.c. refléteront par conséquent les variations du volume de ce secteur.

(2) A partir de l'âge d'un an, 25 % du poids corporel est représenté par le liquide e.c.

Nous allons justifier ces axiomes par l'étude de la structure hydrominérale de l'organisme.

La séparation des liquides de l'organisme en deux grands secteurs, l'un cellulaire, l'autre extracellulaire est admise par tous. Le diagramme de Gamble[90] en est devenu une illustration classique. Les difficultés et les discussions commencent lorsqu'il s'agit de tracer les limites entre les compartiments et d'en décrire les échanges.

La coutume et surtout l'admiration exigent que l'on mentionne le nom de Claude Bernard au début de toute description du „milieu intérieur". L'on constate avec étonnement le nombre d'années écoulées entre l'idée géniale de Claude Bernard et ses premières applications en clinique humaine. Pédiatres et physiologues américains en furent les pionniers et les travaux de Gamble et Peters méritent tout notre respect. A Gamble revient l'immense mérite d'avoir dessiné l'anatomie des divers secteurs hydriques de l'organisme. Cette représentation graphique de leur structure, sous forme d'ionogrammes, fut une transcription parlante de chiffres biologiques et en facilita la compréhension.

Nous étudierons successivement quelques données concernant l'eau totale du corps (A) et les secteurs e.c. et i.c. (B), employées au cours de notre investigation.

A. *Eau totale du corps*

La mesure de l'eau totale du corps et l'appréciation de sa variation peuvent être analysées par différents procédés.

Nous en citerons quatre en soulignant le procédé choisi.

a. Malgré le peu d'intérêt du clinicien pour l'étude du cadavre, la dessication de l'organisme post-mortem est utile. Elle apporte des chiffres précis et un index de référence pour les résultats obtenus in vivo.

Par cette technique l'on trouve des taux d'eau corporelle variant entre 59 % à 71 % du poids corporel. Cette variabilité de l'eau corporelle est fonction de la variabilité de la teneur en graisse comme nous le verrons plus loin. On doit mettre à part le stade embryonnaire, étudié par Job et Swanson.[120] Ils voyent le pourcentage de l'eau corporelle tomber de 95 % au 3e mois lunaire à 75 % au 10e mois lunaire. Mais dès la naissance ce pourcentage se situe vers 71 % selon Camerer et Söldner.[26] Ce rapport entre la teneur en eau de l'organisme et son poids délipidé (lean body mass) semble être une grande constante biologique.

b. *La méthode densimétrique*

Le rapport entre la variation du poids d'un homme et celle de son eau corporelle est une notion connue et utilisée journellement en clinique. Nous apprécions ainsi le changement de l'hydratation d'une néphropathie ou le succès d'une réhydratation. Ce rapport n'est valable que pour les observations de courte durée, les variations en graisses et protéines de l'organisme sont alors négligeables. Le rapport entre la densité d'un corps et son poids est également connu. Nous rappelons la formule:

$$\text{densité} = \frac{\text{poids}}{\text{volume}}$$

Or il existe une relation hyperbolique entre la densité d'un organisme et la quantité de graisse. Cette relation mit en évidence le rapport inverse entre la quantité de graisse (phase anhydre de faible densité) et l'eau totale du corps. Pace et Rathburn donnent [165] de ce rapport une description quantitative:

% Eau corporelle = 0.73 (100 — % graisse calculé d'après la densité) du poids corporel.

La mesure de la densité corporelle permet ainsi de calculer l'eau totale de l'organisme. Cette méthode est peu utilisée en clinique. Si nous en parlons, c'est qu'elle doit nous rendre attentifs à l'adiposité du sujet étudié. Un obèse aura, par kilo de poids, moins d'eau totale et moins d'eau e.c. Ce fait explique en partie la gravité plus grande de la déshydratation chez les gros nourrissons. On estime qu'il y a 5 % de graisse chez les sujets maigres. Comme notre patiente était hypotrophique au moment de l'investigation, nous n'avons pas dû corriger le volume de l'eau e.c. basé sur le poids corporel (voir figure 8).

c. *La méthode de dilution*

Nous ne l'avons pas utilisée chez notre patiente. Pour ceux que la question intéresse, nous renvoyons e.a. aux travaux de Hansen. [107]

d. *La méthode de bilans*

Elle permet de calculer les variations de l'hydratation et de calculer les pertes insensibles d'eau (chapitre II).

Au tableau x nous avons mis *et* le bilan d'eau calculé d'après la apports et sorties de l'eau *et* le bilan d'eau basé sur la différence de poids. Nous avons choisi ce dernier procédé. Il est employé par Gamble et Darrow chez leurs patients atteints d'A.C.D. et diffère d'ailleurs peu du bilan théorique quant au résultat.

B. *Secteurs e.c. et i.c.*

Le volume du secteur e.c. est déterminé par les méthodes de dilution. La différence entre le volume d'eau totale et le volume de l'eau e.c. est considérée comme le volume de l'eau i.c. Le principe de la méthode de dilution est le suivant: on introduit dans l'organisme une substance, on mesure sa concentration et son excrétion éventuelle et l'on en déduit le volume de distribution (V):

$$\text{Volume} = \frac{\text{Quantité introduite} - \text{excrétion}}{\text{concentration}}$$

Le volume de distribution de beaucoup de substances, électrolytes ou non, est considéré à tort ou à raison, comme égal à celui de l'espace e.c. Malheureusement les volumes de distribution des diverses substances ne coïncident nullement. Gamble [88] a par exemple déterminé simultanément les espaces inuline et Cl (Cl^{38}) chez un même sujet et trouvé respectivement une valeur de 17 % et 26 % du poids corporel.

L'espace e.c. n'est pas une unité anatomique, mais une entité physiologique dont la dissection chimique reste malaisée. L'existence de divers sous-compartiments explique la variabilité des espaces de diffusion.

A première vue, le choix d'une substance pourrait paraître indifférent lorsqu'on interprète les résultats de bilans où l'intérêt se concentre sur la variation du volume e.c. et non sur la valeur absolue de ce volume.

Mokotoff [146] a étudié chez des cardiaques décompensés les transferts ioniques entre compartiments i.c. et e.c. d'après la variation des espaces inuline et Cl, mesurée simultanément. Les résultats ne sont pas comparables. Hills arrive aux mêmes conclusions. [113]

Le choix d'une méthode et sa justification s'imposent donc. Discuter toutes les substances employées dans la mesure de l'espace e.c. sortirait du cadre de cette étude. Nous nous limiterons à l'analyse des espaces inuline et Cl qui constituent un index de référence pour les autres substances employées actuellement.

La diffusion homogène et totale *dans* et limitée exclusivement *au* secteur e.c. est une condition essentielle à laquelle doit répondre la substance choisie. Disons tout de suite qu'aucune substance ne répond actuellement à cette condition.

a. *L'espace inuline*

A l'espace inuline sont rattachés les noms de Kruhøffer [127] et de Gaudino et Levitt [94]. La distribution de l'inuline se limite probablement de façon exclusive au secteur e.c., sauf dans certains cas pathologiques.

L'on peut se demander si sa distribution est totale dans le secteur étudié. Gaudino et Levitt l'admettent. Leurs principaux arguments sont les suivants:

(1). La prolongation de l'infusion de l'inuline n'augmente pas son espace.

(2.) L'indentité de l'espace mannitol, molécule cependant fort différente

(3). Le fait que l'espace inuline est le plus petit.

Le premier argument est le plus important, mais il est infirmé par plusieurs observations récentes. Cotlove [39] a comparé dans les muscles de rat l'espace chloride et l'espace inuline en fonction du temps. Or, en prolongeant l'infusion de l'inuline au delà des délais habituels, il constate une diminution progressive de sa concentration (c'est-à-dire augmentation progressive de son espace). Plusieurs motifs peuvent expliquer cette chute de concentration.

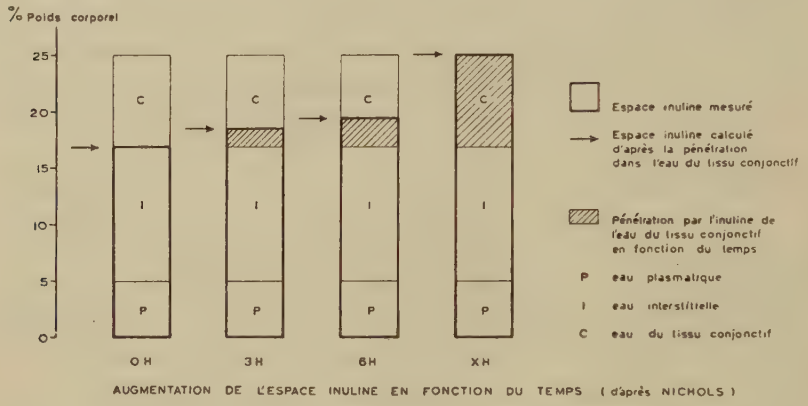


Fig. 7

La pénétration cellulaire et le métabolisme de l'inuline ne peuvent pas expliquer cette augmentation de l'espace inuline chez un animal normal.Comme le thiocyanate, l'inuline et d'autres sucres peuvent en effet pénétrer dans les cellules dans diverses conditions expérimentales et cliniques. [73, 96, 128, 155, 215] L'on pourrait invoquer un transfert d'eau i.c. vers le secteur e.c. ou la pénétration dans une subdivision du secteur e.c. Nichols [152] a pu démontrer cette dernière hypothèse chez des chiens néphrectomisés. Cet auteur distingue dans le secteur e.c. trois phases aqueuses distinctes: l'eau plasmatique, l'eau interstitielle, l'eau du tissu conjonctif. Dans cette dernière phase, l'inuline pénètre moins vite et la concentration du chlore y serait légèrement supérieure à celle des deux autres phases aqueuses du secteur e.c. Or, en prolongeant l'infusion d'inuline, il constate une augmentation de l'espace inuline qui correspond exactement avec le volume de pénétration de l'inuline dans la phase conjonctivale (figure 7).

La différence entre l'espace inuline et chlore s'atténue et disparaît si l'on

corrige l'espace inuline pour sa concentration un peu plus élevée dans la phase conjonctivale. Est-il permis d'annexer le tissu conjonctif à l'espace e.c.? Les analyses chimiques de Manery et Hastings [139] démontrant la similitude de la structure ionique du tissu conjonctif et du liquide e.c. justifient cette annexion.

En conclusion, il semble que l'espace inuline, déterminé par les techniques habituelles, c'est-à-dire trop brèves, ne représente qu'une portion de l'espace e.c.

b. *L'espace chlore*

Dans nos calculs nous avons admis que toute augmentation de l'espace chlore est égale à l'augmentation de l'espace e.c. Nous allons justifier cette assertion par une série d'arguments. Nous les donnons ici par ordre d'importance.

α. Le Cl est un ion essentiellement e.c. La quantité présente dans les cellules est faible et ne peut pas altérer les bilans. Au cours de ceux-ci, il n'y aura pas de transferts de Cl entre secteurs i.c. et e.c. Par conséquent, le bilan du Cl et la variation de sa concentration e.c. permettent le calcul de la variation du volume de l'espace e.c.

Certains auteurs ont émis des réserves concernant l'emploi de l'espace Cl. [22, 58, 63] Selon eux, une grande quantité de Cl se trouverait dans les cellules. Mais ils basent leurs calculs sur l'espace sucrose ou bromide, prémisses discutables. Hamburger et Matthé [106] critiquent l'utilisation de l'espace chlore dans l'analyse des tissus, à cause de la variabilité des chiffres obtenus. Mais ce sont précisément des tissus dont les cellules contiennent soit beaucoup de Cl (p. ex. cellules de l'estomac et du testicule), soit beaucoup de tissu conjonctif (p.ex. la peau).

Au cours de l'installation d'une alcalose, l'augmentation de l'espace Cl serait factice d'après certains auteurs, [166] le Cl passerait dans les cellules. Cette assertion ne repose pas sur des arguments convaincants. Une augmentation réelle de l'espace e.c. semble au contraire plausible. En effet, au cours de l'alcalose, les reins réabsorberaient une plus grande quantité de liquide e.c. [36] et l'on voit apparaître de l'oedème, critère clinique important d'une augmentation de l'espace e.c. [188]

β. Le Cl pénètre dans des sous-compartiments de l'espace e.c. avec rapidité. [152] L'espace de diffusion de diverses substances fort différentes les unes des autres (mannitol, [152] inuline, [94] radiosulfate [212], thiocyanate [71] sucrose, [57] galactose [96]) oscille aux environs de 17 % du poids corporel et contraste avec le chiffre plus élevé de l'espace Cl fluctuant aux environs de 25%. De cette constatation il fut conclu que l'espace Cl devait être supérieur à l'espace e.c. L'autre alternative, la diffusion incomplète de la première catégorie de substances, fut souvent

ignorée. Cotlove [39] et Nichols [152] ont démontré quantitativement que la portion de l'espace Cl située hors de l'espace de l'inuline n'est pas dans les cellules, mais dans la phase conjonctive de l'espace e.c.

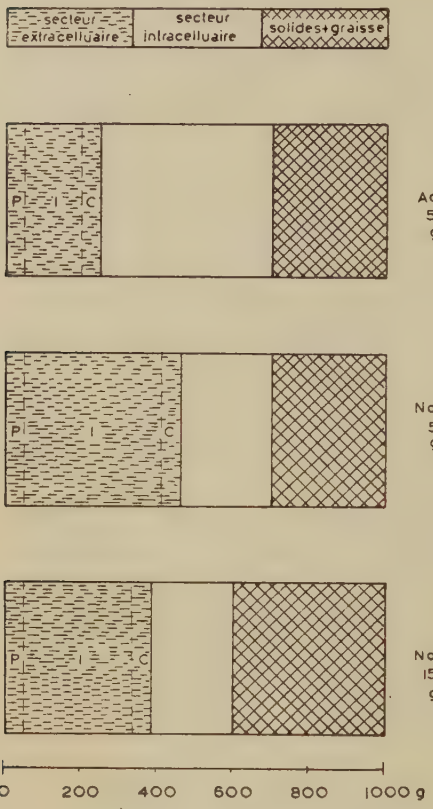


Fig. 8

Représentation schématisée des secteurs e.c. et i.c. chez un adulte et un nourisson avec 5 % de graisse et un nourrisson avec 15 % de graisse.

Elle indique les différences entre le nourrisson et l'adulte et l'importance de l'adiposité du sujet dans l'estimation du volume des divers secteurs hydriques de l'organisme.

γ. L'étude des troubles hydrominéraux est basée la plupart du temps sur l'emploi de l'espace Cl. On en a tiré des déductions thérapeutiques dont le succès corrobore la validité des axiomes employés.

δ. Enfin la facilité de son emploi est un élément dont il faut également tenir compte.

Si nous acceptons donc l'identité de l'espace Cl et de l'espace e.c., celui-ci représente environ 25 % du poids du muscle (siège principal des échanges hydrominéraux [48,50]) et de l'organisme entier. Le secteur i.c. représente 45 % du poids corporel. Ces pourcentages sont inverses à la naissance, mais progressivement au cours de la première année de la vie, la structure hydrominérale de l'organisme prend l'aspect schématisé dans la figure 8. [30, 71]

En conclusion

Il n'y a pas de substance idéale pour la mesure de l'espace e.c. L'existence de sous-compartiments explique les différences des divers espaces de diffusion. Nous avons admis l'identité de l'espace de Cl et de l'espace e.c. Nous reconnaissons l'inexactitude possible d'une telle affirmation. L'espace Cl nous fournit cependant une description raisonnable, sinon exacte, des transferts d'eau et d'électrolytes.

Diverses conditions expérimentales et cliniques réalisent donc le syndrome d'A.M.H. L'existence d'une déplétion de l'organisme en potassium semble en être le lien commun. Les études sur la physiopathologie de potassium sont innombrables. Les rapports du XIV[e] congrès de pédiatres de langue française à Bruxelles, en 1953, et ceux du colloque international sur la physiopathologie du potassium à Paris en 1954, en donnent un aperçu intéressant.

Parmi les multiples fonctions du potassium, son rôle dans l'équilibre acido-basique de l'organisme nous intéressait particulièrement et nous donnerons d'abord brièvement les étapes importantes concernant la relation entre l'ion K et l'équilibre acido-basique de l'organisme (1). Ensuite nous allons décrire les observations expérimentales et cliniques sur l.'A.M.H. (2).

1. *Etapes importantes concernant la relation entre l'ion K et l'équilibre acido-basique de l'organisme.*

L'importance du potassium (ou de rapports bien définis du potassium avec les autres électrolytes) dans l'équilibre acido-basique de l'organisme s'est dégagée lentement tout au long des années. A nos yeux il y eut trois étapes importantes:

A. D'abord la constatation faite par Bunge en 1873 du rapport inverse entre les bilans externes du sodium et du potassium. [90] Nous verrons dans nos résultats cet effet Bunge. L'administration de KCl aux patients traités à l'A.C.T.H. [134] en est une application clinique.

B. Ensuite la découverte signalée en 1946 par Darrow, [46] décrite en détail en 1948 par Darrow, Schwartz, Janucci et Coville, [47] du lien entre le rapport K/Na i.c. et la concentration du $BHCO_3$ e.c. Au moyen de procédés devenus classiques, ils soumirent des rats normaux, ayant une fonction rénale intacte, à des déficits isolés de K, Na et Cl. Ils constatèrent lors de déficits en K et Cl une diminution du rapport K/Na i.c., contemporaine d'une augmentation du $BHCO_3$ e.c.; l'inverse ayant lieu lors de déficits en Na.

C. Enfin la mise en évidence par Cooke et Segar [35] du passage d'ions H à travers la membrane cellulaire. Cette donnée était importante. En effet, on comprenait mal cette élévation paradoxale de la réserve alcaline, associée au départ du Na e.c. vers le secteur i.c. On savait que le déficit cellulaire en K n'est pas totalement comblé par le Na. De l'étude de bilans, Cooke put déduire que des ions H accompagnent le Na dans la cellule, 2 ions Na et 1 ion H y remplaçant 3 ions K. Le $BHCO_3$ et le pH augmentent dans le secteur e.c. à cause de ces transferts d'ions hydrogène vers le secteur i.c. dont le pH diminue. Gardner [93] calcula le pH cellulaire de rats déficients en K. Il constata, outre l'augmentation classique du pH e.c. et la diminution parallèle

de rapport K/Na i.c. une chute du pH i.c. de 6.98 ± 0.08 à 6.42 ± 0.05. A l'alcalose e.c. correspond une acidose i.c.

En définitive ce n'est pas tant le taux de $BHCO_3$ e.c. mais le pH e.c. qui influence l'équilibre minéral cellulaire. L'analyse de muscles au cours de l'acidose respiratoire illustre l'importance du pH e.c., indépendamment du HCO_3 sérique. [34, 44]

2. *Faits cliniques et expérimentaux sur l'A.M.H.*

L'on ne retrouve pas toujours en clinique un parallélisme aussi étroit entre le rapport K/Na i.c. et le pH e.c. Ainsi au cours de la diarrhée [49] et du coma diabétique [78] il existe une acidose e.c. avec diminution du rapport K/Na i.c. Vislocky et Mudge [147] analysèrent des fragments de tissu musculaire chez deux groupes de patients. Les uns étaient atteints d'alcalose, les autres présentaient une acidose. Dans les deux groupes ils constatèrent un déficit cellulaire en K. La raison de cette discordance entre les faits expérimentaux et cliniques réside dans la pluralité des facteurs. En effet, en physiopathologie humaine, les déficits sont souvent multiples, la rupture d'équilibre est habituellement rapide et l'insuffisance rénale fréquente.

Nous allons essayer d'analyser séparément chaque facteur pouvant altérer le rapport K/Na i.c. en général et chez notre patiente en particulier. A cause de l'intrication fréquente de ces facteurs, leur séparation risque de paraître artificielle.

A. *Modification de l'apport de K.* Une diète pauvre en K est souvent utilisée pour reproduire expérimentalement un déficit cellulaire en K [48], avec apparition fréquente du syndrome A. M. H. Une diminution de l'apport joue certainement au cours de la diarrhée, des vomissements par sténose du pylore [48, 147, 181] ou acétonémiques [178], pendant la maladie post-opératoire.[68]

B. *Altérations de pH e.c.* Tout apport excessif de Na comme toute perte exagérée ou déséquilibrée de K et Cl peut entraîner une augmentation du pH e.c. et une diminution du K/Na e.c. [47, 60, 129] On peut retrouver cette relation entre alcalose métabolique et hypokaliémie dans le syndrome de Cushing, [201, 217] la maladie post-opératoire, [68] au cours d'injection d'acétate de désoxycorticostérone. Les vomissements ou l'élimination de selles riches en Cl en sont d'autres illustrations. [2, 16, 45, 91, 93]

C. *Modification du cycle hydrocarboné.* La relation entre une perturbation du cycle hydrocarboné et le métabolisme du K fut constatée au cours de la para-

lysie familiale périodique. Les perturbations hydrominérales associées à celles du métabolisme des glucides dans le diabète, sont connues.

Inversément le déficit en K peut influencer le cycle hydrocarboné. Gardner [92] trouva chez des rats déficients en K une diminution du glycogène musculaire et des courbes d'hyperglycémie provoquée anormales. Fuhrman [81] confirma ces faits. Chez notre patiente également nous avons obtenu à plusieurs reprises des courbes d'hyperglycémie provoquée élevées. (tableau VIII).

TABLEAU VIII

Epreuves d'hyperglycémie (I) et d'hypoglycémie (II) provoquées

I	1	2	II	
Temps 0′	98	99	Temps 0′	110
Après 30′	215	201	Après 10′	68
60′	188	154	20′	50
90′	130	135	30′	60
120′	195	193	60′	80
150′	150	175	90′	95
			120′	120

I. Glycémie après administration orale de 2 g de glucose par kg au cours de deux épreuves d'hyperglycémie provoquée (1 et 2)

II. Glycémie après l'injection de 0.1 U. d'insuline par kg

La glycémie est dans I et II exprimée en mg %

D. *Déficit isolé d'eau.* Ce facteur fut analysé entre autres par Elkinton et Winkler. [69]

E. *Troubles hormonaux.* La désoxycorticostérone fut souvent associée à une diète pauvre en K pour provoquer un déficit cellulaire en K. Il semble que le désoxycorticostérone puisse inhiber directement le passage du K dans la cellule (cellules du myocarde d'escargot et de l'intestin de lapin), d'après Reinberg et Stokolwski. [169] Cette inhibition pourrait expliquer la résistance de l'hypokaliémie de certains Cushing à l'apport même important de sels de K. [163]

Etant donné ce qui précède, la recherche d'un facteur endocrinien chez notre patiente nous sembla indiquée. Certains se servent du terme vague „trouble endocrinien" pour expliquer des pathogénies inconnues; mais toute hyperfonction de l'hypophyse et de la surrénale peut entraîner l'apparition

d'une A.M.H. Il était par conséquent utile d'essayer d'éliminer ou de mettre en évidence cette pathogénie cliniquement et par divers tests. Au point de vue clinique, la seule anomalie fut le retard de croissance staturale, proportionné. Les déficits multiples peuvent l'expliquer, entre autres celui de K dont on connaît le rôle plastique.[27] Ce retard diminue d'ailleurs régulièrement (Figure 1). De plus, la discordance entre son retard statural et son âge squelettique, chronologiquement normal, plaide contre un facteur endocrinien.

Parmi les différents tests, signalons l'effet Gardner lors de l'hyperglycémie provoquée (tableau VIII). Sa réponse à l'hypoglycémie fut normale et sa glycémie à jeun toujours dans les normes. L'excrétion des 17-cétostéroides correspond à celle d'un enfant de son âge (0.2 mg/24 h).

Nous n'avons pas fait le test de diurèse de Robinson-Power-Kepler pour plusieurs motifs. D'abord, ce test est destiné à mettre en évidence une hypofonction surrénalienne. Ensuite, au cours de diarrhées, le résultat de cette épreuve est douteux. Enfin, l'absence de Cl de l'urine relèverait artificiellement le résultat.

Le frottis vaginal donna une image microscopique normale pour son âge.

Pour finir, rappelons l'existence dans la famille de notre patiente de quatre cas de goître. Aucun indice clinique nous orientait dans ce sens chez notre patiente. Le taux de PBI était de 6γ%. Ces cas de goître, comme l'hyperthyréose de la mère du patient de Darrow, sont des faits troublants, vu l'influence de la thyroïde sur l'intestin. [180]

En conclusion, l'examen endocrinien ne permit pas de mettre en évidence un trouble, avec les moyens actuellement à notre disposition. Fanconi [72] a bien situé les difficultés théoriques de tels problèmes.

IV. QUELQUES RESULTATS DE BILANS METABOLIQUES CHEZ LA PATIENTE

Le problème pathogénique que nous essayons de résoudre est compliqué par le fait que l'essentiel de l'image est probablement intra-cellulaire. L'un des buts de ces bilans fut donc d'observer les réactions i.c. et e.c. aux modifications quantitatives et qualitatives du sel additionné à l'alimentation, entre autres le sens et l'ampleur des transferts de Na, de K, d'H et de l'eau entre les secteurs i.c. et e.c.

L'influence de ces expériences sur la diarrhée fut analysée au chapitre III.

Une des difficultés techniques de ces bilans fut la collection des urines. La cathétérisation devait être exclue, vu le danger d'infection. Le petit appareil, reproduit à la fig. 2b, nous permit de la faire sans danger. Mais cette technique imposait l'immobilisation de la patiente pendant la durée du bilan. L'inconfort physique et moral éventuel d'une telle immobilisation nous incita à réduire au strict minimum le nombre et la durée des bilans.

Pour arriver à ce but nous avons procédé par étapes 1, 2, 3.

1. Changement brusque du cation associé à une quantité constante de Cl: Bilans I, II, III.

2. Suppression de tout apport supplémentaire de sel dans l'alimentation: Bilan VI.

3. Surcharges de l'organisme par un apport important en KCl: Bilan VIII.

Ainsi nous provoquons des changements rapides et la durée des bilans peut être raccourcie.

Pour mieux apprécier l'ampleur de ces transferts, nous avons dans le tableau IX[A] indiqué la composition minérale d'enfants hypothétiques de 7 et de 9 kg, poids respectifs de notre patiente au début et à la fin de l'investigation. Ces chiffres furent calculés d'après la concentration d'électrolytes i.c. et e.c. admises chez l'homme. [90] Nous donnons également dans le tableau IX[B] la quantité de Na, K, Cl et N retenue par gramme de gain de poids.

TABLEAU IX

A. *Quantités de Na, K, Cl et d'eau présentes dans les secteurs e.c. et i.c. d'enfants hypothétiques respectivement de 7 et 9 kg*

	En milliéquivalents						En grammes		
	Na_{ic}	Na_{ec}	K_{ic}	K_{ec}	Cl_{ic}	Cl_{ec}	Eau tot.	Eau_{ic}	Eau_{ec}
Enfant 7 kg	14	254	499	5.0	9.0	194	4900	3150	1750
Enfant 9 kg	57	326	635	7.0	12.0	250	6300	4050	2250

B. Milliéquivalents de Na, K, Cl et nombre de grammes de N retenus par gramme de gain de poids.

Na: 0.076 meq; K: 0.046 meq
Cl: 0.050 meq; N: 0.020 g

Pendant toute la période des bilans, l'enfant reçut la même alimentation. Suivant le procédé classique, le début et la fin du bilan étaient indiqués par le rouge carmin.

Les graphiques des figures 9, 10, 11, furent faits selon le procédé de Reifenstein, [168] mais en sens inverse. Le dessin au dessus de ces graphiques explique ce procédé. Dans nos conclusions nous tenons évidemment compte des données statistiques du chap. II. Le bilan VII échoua à cause d'incidents techniques. Il donna cependant d'utiles renseignements décrits au chap. III.

TABLEAU X

Transferts d'eau (en ml), de Na et K (en meq) entre les secteurs i.c. et e.c. au cours de 7 bilans.

Bilan	Sel	Eau e.c.	Eau i.c.	Na e.c.	Na i.c.	K e.c.	K i.c.	K i.c. en excès
I	KCl	40	50	—1.0	—15.8	1.4	15.4	8.9
II.	NH_4Cl	—190	190	—6.6	—11.8	—1.5	— 7.3	—10.9
III	NH_4Cl	—120	70	—21.0	— 0.8	—0.2	2.4	— 5.5
IV	NaCl	60	—170	0	8.6	1.5	0.7	— 7.6
V.	NaCl	0	— 90	7	4.2	0.4	3.2	— 5.2
VI	——	300	—310	38	—43.0	0.3	5.2	— 0.6
VIII	KCl	0	260	—6.0	—29.2	2.6	31.8	34.8

Dans la colonne „Sel" nous indiquons le sel additionné à l'alimentation standard, le lait albumineux, que la patiente reçut tout au long des bilans.

1. *Changement du cation, la quantité de Cl restant constante*

Bilan I. (tableau X et XI, figure 9).

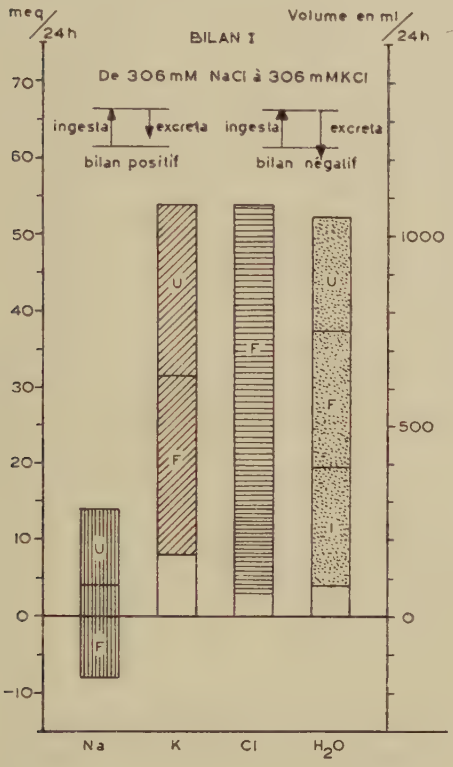
Les deux semaines précédant ce bilan, l'enfant reçut 30.6 mM de NaCl par jour. Le NaCl fut brusquement remplacé par une quantité équimolaire de KCl et le bilan relate les changements survenus au cours des deux premiers jours suivants. Le volume des selles est en moyenne de 364 ml/24 h. Notons la constance relative du volume des selles au cours des bilans I, II, III, IV et V (tableau XI). Il fut respectivement 364, 378, 340, 325, 310 ml/24 h.

Le changement du cation associé au Cl ne semble guère influencer la diarrhée. Contrairement aux autres diarrhées chlorées, le KCl n'amende guère celle-ci.

Le changement de l'hydratation du sujet est significative.

Les bilans externes du Na et K sont inverses (effet Bunge) et leurs transferts entre secteurs e.c. et i.c. le sont également. (fig. 9) La quantité de Na perdue par les cellules est approximativement égale à celle de K gagnée par le secteur i.c. quoique nous devons tenir compte de la déviation standard du Na supérieure à celle du K (tableau III). Cependant le pH e.c. diminue fort peu et la réserve alcaline reste inchangée malgré la diminution de Na i.c. Les proportions classiques, 3 ions K échangés contre 1 ion H et 2 ions Na, ne sont également pas retrouvées dans ce bilan. Ce fait est fréquent au cours des bilans cliniques [45, 68] à cause de la variation statistique des résultats et contraste avec la précision obtenue chez les animaux d'expérience où l'analyse directe et répétée du muscle est possible. Mais la persistance d'un pH élevé suggère ici une autre possibilité, notamment l'absence de passage d'ions H vers le secteur e.c. Nous retrouverons ces mêmes phénomènes au cours de bilan VIII. La patiente

reçut alors une quantité presque double de KCl. Les transferts de K et Na furent au cours du bilan VIII également à peu près doubles de ceux constatés dans ce bilan I.



Sérum

	début	fin	
Na	142	139	meq/l
K	3,1	3,8	meq/l
Cl	93	94	meq/l
HCO_3	28	28	meq/l
pH	7,58	7.53	

Bilans (2 jours)

Na	— 16,8 meq
K	+ 16,8 meq
Cl	+ 6,4 meq
N	+ 2,28 g

△ *Volume*

△ H_2O e.c.	+ 40 ml
△ H_2O tot.	+ 90 ml
△ H_2O i.c.	+ 50 ml

Transferts de Na

△ Na e.c.	— 1,0 meq
Bilan Na	— 16,8 meq
△ Na i.c.	— 15,8 meq

Transferts de K

△ K e.c.	+ 1,4 meq
Bilan K	+ 16.8 meq
△ K i.c.	+ 15,4 meq

Fig. 9

U, F, I: élimination respectivement par les urines, les fèces et par voie insensible.

Notons enfin que le K entrant dans les cellules n'est pas totalement associé à l'anabolisme des protéines cellulaires au cours du bilan I, si l'on se base sur la formule citée au chapitre II: K en excès = K i.c. — (bN × 2.86).

Bilan II (tableau X et XI, figure 10).

Les deux semaines précédant ce bilan, l'enfant reçut 30.6 mM de KCl par jour. Ce KCl fut brusquement remplacé par une quantité équimolaire de NH_4Cl et le bilan relate les changements survenus les deux premiers jours suivants.

Gamble fit également usage de ce sel dont le mécanisme acidifiant fut

TABLEAU XI

Bilans de Na, K, Ca, Cl, S en meq/24 h, de P en mM et de l'azote (N), de l'eau et du poids en g/24 h.

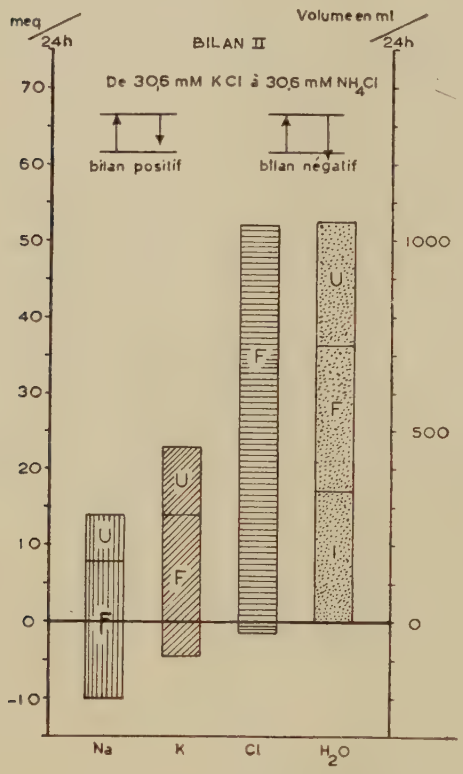
Bilan N°	Durée (jours)	Sel mM		Bilan par 24 h: en milliequivalents Na	K	Ca	Cl	S	mM P	grammes N	H_2O	Solides	Δ Poids
I	2	30.6 KCl	Entrée	14.2	54.2	25.8	53.6	18.4	20.4	5.80	1041		
	7/7—9/7/53	per os	Urine	10.0	22.0	0.1	0.3	11.2	11.9	3.33	300		
			Selles	12.3	23.6	26.7	49.9	4.7	9.4	1.33	364	10.0	
			Sueur	0.3	0.2		0.2				15		
			Perspiration								310		
			Bilan	—8.4	8.4	—1.0	3.2	2.5	—0.9	1.14	52		+45
II	2	30.6 NH_4Cl	Entrée	14.2	23	26.2	50.9	18.4	21.7	6.22	1030		
	28/7—30/7/53	per os	Urine	6.0	8.0	0.1	0.5	13.2	12.4	4.20	321	9.7	
			Selles	17.1	18.4	24.4	53.0	4.7	11.5	1.37	378	11.0	
			Sueur	0.3	0.2		0.2				16		
			Perspiration								310		
			Bilan	—9.2	—4.4	1.7	—2.8	0.5	—2.2	0.65	11		0
III	2.5	30.6 NH_4Cl	Entrée	14.1	22.9	25.4	51.7	18.4	20.0	5.37	1045	9.1	
	5/8—8/8/53	per os	Urine	1.8	5.2	0.1	0.4	11.3	11.5	3.65	220	9.1	
			Selles	17.5	14.8	24.0	54.4	2.8	8.0	0.63	340	9.6	
			Sueur	3.5	2.0		3.0				186		
			Perspiration								314		
			Bilan	—8.7	0.9	1.3	—6.1	4.3	0.5	1.09	—15		—25
IV	2	30.6 NaCl	Entrée	44.1	23.6	24.8	50.9	18.4	18.1	5.89	1253		
	12/9—14/9/53	par voie s.c.	Urine 1	7.4	3.4	0.1	0.1				130	4.1	
			2	8.8	3.3	0.1	0.2	11.6	11.7	3.50	180	5.1	
			Selles 1	7.8	6.6		22.1				170	3.7	
			2	8.8	6.2	27.2	20.1	3.5	5.3	0.94	155	3.4	
			Sueur	7.0	3.5		5.2				352		

V	2 23/9—25/9/53	30.6 NaCl per os en une fois	Entrée	42.7	21.1	24.9	47 1	18.4	17.9	5.30	1055		
			Urine 1	9.9	6.3		0.1				195	6.4	
			2	8.5	3.8	0.1	0.1	14.0	12.4	4.31	175	5.6	
			Selles 1	8.6	6.5		24.5				175	4.0	
			2	8.7	5.2	21.9	18.9	6.8	3.9	0.62	135	3.2	
			Sueur	1.4	0.7		1.0				71		
			Perspiration								314		
			Bilan	5.6	—1.4	2.9	2.5	—2.4	1.6	0.37	—18		—45
VI	2.5 14/10—17/10/53	—	Entrée	15.0	25.8	27.1	23.2	18.4	18.1	5.26	1027		
			Urine	7.3	12.1	0.1	0.2	14.1	11.3	3.60	303	9.0	
			Selles	4.6	9.0	24.3	22.3	3.1	5.9	0.82	160	6.0	
			Sueur	5.1	2.5		3.8				256		
			Perspiration								308		
			Bilan	—2.0	2.2	2.7	—3.1	1.2	0.9	0.84	0		—5
VIII	2 12/11—14/11/53	54 KCl per os	Entrée	14.4	76.3	27.6	75.2	18.4	21.0	5.35	1067		
			Urine 1	4.9	9.1		0.5				88		
			2	11.3	18.6		1.4				230		
			3	5.1	19.8		1.6				148		
			4	5.0	18.5		1.4				126		
			moyenne 24 h	13.8	33.4	0.1	1.5	17.6	13.9	5.01	302	9.5	
			Selles 1	3.2	4.6		12.9				78		
			2	4.3	8.8		18.6				112		
			3	5.5	11.4		22.4				138		
			4	11.4	26.6		40.9				268		
			moyenne 24 h	12.2	25.7	28.1	47.4	6.5	5.7	0.78	294	8.1	
			Perspiration								323		
			Bilan	—11.6	17.2	—0.6	26.3	—5.7	1.4	—0.44	148		130

Colonne 3: sel additionné à l'alimentation standard par 24 h
Bilan IV et V 1 = bilan moyen de 7 h à 19 h de 2 jours successifs
2 = bilan moyen de 19 h à 7 h de 2 jours successifs
Bilan VIII 1, 2, 3, 4 = bilan par 12 h successives de Na, K, Cl et H_2O

étudié par lui. L'alcalose métabolique e.c. de son patient résista cependant à ce traitement. Gamble ne lui donna pas de sels de K, le déficit cellulaire en K fut probablement fort accentué. Il peut expliquer l'insuccès du NH_4Cl, puisque ni une acidose ni une alcalose ne peuvent être corrigées en présence d'une déplétion cellulaire accentuée en K. Pour ce motif nous avons fait le bilan II immédiatement après une période où l'enfant reçut du KCl.

Les changements de l'hydratation indiquent une redistribution d'eau: une



Sérum

	début	fin	
Na	135	146	meq/l
K	3,8	3,4	meq/l
Cl	98	106	meq/l
HCO_3	26,5	18	meq/l
pH	7,57	7,39	

Bilans (2 jours)

Na	— 18,4	meq
K	— 8,8	meq
Cl	— 5,6	meq
N	+ 1,30	g

△ *Volume*

△ H_2O e.c.	— 190	ml
△ H_2O tot.	0	ml
△ H_2O i.c.	+ 190	ml

Transferts de Na

△ Na e.c.	— 6,6	meq
Bilan Na	— 18,4	meq
△ Na i.c.	— 11,8	meq

Transferts de K

△ K e.c.	— 1,5	meq
Bilan K	— 8,8	meq
△ K i.c.	— 7,3	meq

Fig. 10

U, F, I: élimination respectivement par les urines, les fèces et par voie insensible.

quantité significative, environ 11 %, de l'eau du secteur e.c., est transférée dans le secteur i.c.

Les bilans externes de Na, K et Cl sont négatifs, davantage encore au cours du bilan III que nous avons fait au moment où l'organisme était habitué depuis deux semaines à l'administration de NH_4Cl. Au cours de ce troisième bilan les pertes par la sueur furent plus élevées.

Le bilan d'eau fut au cours de cette période II en équilibre. La perte non

parallèle d'eau et d'électrolytes auraitp u provoquer une hypotonie e.c. si une redistribution d'eau n'avait pas eu lieu entre secteurs i.c. et e.c. Ce mécanisme de défense fut décrit par Darrow et Yannet [43] en 1935 et vers le même temps par Mach, [136] et Hastings c.s. [108] Il réalise donc la correction d'un changement de pression osmotique e.c. par des transferts d'eau entre les deux secteurs. Ce mécanisme de défense est très sensible dans le maintien de la constance du „milieu intérieur". Par „milieu intérieur" nous entendons liquide e.c., puisque c'est ce liquide que Claude Bernard voulait définir ainsi par ces mots évocateurs. Dans ces expériences, l'on admettait implicitement l'identité des pressions osmotiques des deux secteurs.

Ce mécanisme de défense reste logique, même si la pression osmotique du secteur i.c. est supérieure à celle du secteur e.c. Il sort du cadre de ce sujet de discuter ce problème. Opie [153], Robinson [173] Mudge [149] et Brodsky [18] ont décrit à ce sujet des expériences passionnantes.

Signalons l'importance primordiale du métabolisme cellulaire dans ces transferts d'eau et d'électrolytes. Parfois on a trop tendance à considérer le corps comme un parfait osmomètre. Les ions K et peut-être Na quittent les cellules et en même temps l'eau y pénètre. La combinaison de ces deux facteurs va-t-elle diminuer la pression osmotique des cellules? Pas nécessairement car la valence des cations i.c. peut varier lors de changements de pH i.c. En effet, au cours de ce bilan des ions H peuvent pénétrer dans la cellule. Schwartz [190] put démontrer cette pénétration d'ions H dans le secteur i.c. lors d'administration de NH_4Cl. Les ions K sortent alors des cellules et cette sortie est secondaire à une pénétration primaire de l'ion H, en opposition avec l'alcalose métabolique où la pénétration de l'ion H est secondaire à une sortie d'ions K.

Cette pénétration d'ions H constitue un moyen de défense contre l'acidose due à l'administration de NH_4Cl. Le pH est d'ailleurs devenu normal au cours de ce bilan et ce sera une des seules fois, que nous aurons obtenu ce résultat. Il ne persistera pas, malgré la continuation de l'administration de NH_4Cl, comme nous le verrons au bilan III. La chlorémie est également devenue normale. Ce fait pourrait à première vue paraître paradoxal, à cause du bilan négatif du Cl. La diminution du volume e.c. peut l'expliquer.

Bilan III (tableau X et XI)

L'effet de l'administration de NH_4Cl sur l'équilibre acido-basique de la patiente nous incita à vérifier son influence après deux semaines d'administration continue, une fois l'équilibre atteint.

Il n'y eut pratiquement aucun transfert de Na et K entre les secteurs e.c. et i.c. La patiente recevait depuis deux semaines ce sel et les ajustements acido-basiques s'étaient déjà produits, depuis le bilan II. Les transferts d'eau ont la même direction que ceux du bilan II, mais sont de moindre ampleur. Ils

n'auraient peut-être pas eu lieu, si la patiente n'avait pas transpiré. La chlorémie normale persiste, mais le pH e.c. est redevenu élevé. Ce fait remarquable suggère une compensation respiratoire dans le sens de l'alcalose ou le passage d'ions H vers le secteur i.c. Cet ajustement serait logique *si* un pH e.c. élevé ou une pCO_2 basse était une condition déterminante de la maladie. La respiration ne fut pas plus fréquente.

Ces bilans II et III suggèrent que l'administration de NH_4Cl aura tendance à provoquer un déficit cellulaire en K et en Na. Des observations récentes étayent cette conclusion. [167, 190]

L'équilibre hydrominéral de la patiente semble également précaire si l'on se réfère aux bilans externes de Na, Cl, K et de l'eau et à la contraction de son espace e.c. Le NH_4Cl nous semble rarement indiqué pour corriger une alcalose métabolique, si ce n'est dans les cas d'urgence. Nous l'avons donc écarté comme sel thérapeutique chez la patiente.

Bilan IV et V (tableau X et XI).

La semaine précédant les bilans IV et V la patiente prit per os 30.6 mM de NaCl. Au cours de ces bilans la patiente reçut la même quantité de NaCl, par voie parentérale lors du bilan IV et entérale lors du bilan V. Nous avons fait des bilans de la façon suivante. Pendant deux jours consécutifs nous avons donné 30.6 mM de NaCl le matin à 7 heures par voie s.c. (bilan IV) et per os (bilan V), ensuite nous avons recueilli les urines et selles en portions séparées. Les portions 1, de 7 à 19 h; les portions 2, de 19 à 7 h.

Le but de ces bilans fut de voir si la différence de la voie d'administration altère le bilan ou le mode d'excrétion de ces ions. Aucune différence significative ne fut constatée. L'élimination fécale moyenne de Na et Cl dans les portions 1 et 2 fut:

Bilan IV	Na_1 7.8	Na_2 8.8	Cl_1 22.1	Cl_2 20.1
Bilan V	Na_1 8.6	Na_2 8.7	Cl_1 24.5	Cl_2 18.9

Le résultat de ces bilans rend également improbable l'existence d'une mauvaise absorption intestinale du Cl comme cause du trouble.

2. *Suppression brusque de l'apport de sel à l'alimentation.*

Bilan VI (tableau X et XI).

La suppression brusque du sel fut effectuée après une période de deux semaines d'administration journalière de 30.6 mM de KCl. Elle dura deux jours.

Les bilans externes de Na et Cl sont à peine négatifs. Le bilan externe du K est en équilibre, le lait est en effet riche en K. Au cours de ce bilan survient un transfert important d'eau du secteur i.c. vers le secteur e.c. Cooke [36] constata l'expansion de l'espace e.c. au cours d'alcaloses expérimentales du rat.

Les transferts de Na vers le secteur e.c., sont importants et la diminution du Na i.c. s'accompagne d'une augmentation de la réserve alcaline et du pH, contrairement au principe de Darrow, Schwartz, Janucci et Coville.

Cette perte de Na i.c. n'est pas compensée par une entrée équivalente de K dans les cellules.

Si aucun passage de Na n'avait eu lieu pendant ce bilan VI, la concentration e.c. du Na serait tombée aux environs de 109 meq/l, car l'espace e.c. augmente à peu près de 15 %. Ce passage de 38 meq de Na représente environ 76 % de la quantité de Na présente dans les cellules d'un enfant normal de ce poids. Il ramène la concentration du Na e.c. à 130 meq/l et suggère la présence d'une grande quantité de Na i.c.

Au cours d'autres bilans (I, II et III) nous avions déjà remarqué les modifications non parallèles du Na i.c. et du pH e.c. Le bilan VI en est une nouvelle illustration.

La rupture soudaine de l'équilibre semble être un facteur important, puisque les bilans externes de Na et Cl, fort peu négatifs au cours du bilan VI, entraînent des modifications importantes de l'équilibre acido-basique.

Les modifications non parallèles du Na i.c. et du pH e.c., remarquées au cours d'autres bilans également, attirent l'attention sur le métabolisme cellulaire.

La suppression de tout sel additionné à une alimentation normale entraîna donc la perte d'eau et de bases cellulaires, contemporaine d'une accentuation de l'alcalose métabolique. Notons que la patiente se plaignit de soif au cours de ces deux bilans, ce qui serait un signe de déshydratation cellulaire.

Ces résultats indiquent un apport de sels supplémentaires, pour éviter la déshydratation cellulaire éventuelle.

C. *Surcharge avec un apport important de KCl.*

Bilan VIII (tableau X et XI, figure 11).

Nous avons donné 54 mM de KCl par jour pendant deux jours immédiatement après le bilan VII. Son emploi est logique pour corriger une alcalose métabolique. De plus, nous voulions amplifier les résultats obtenus au cours du bilan I, où nous avions donné 30.6 mM de KCl.

Les bilans externes de K et Na illustrent à nouveau le phénomène de Bunge. Les bilans de K et Cl tendent dès le deuxième jour à devenir négatifs par élimination progressivement croissante dans les selles (voir également la figure 4). Ni les doses moyennes (bilan I), ni les doses élevées de KCl (bilan VIII) ne parviennent à corriger ce syndrome biologique et cependant les deux ions semblent bien absorbés si l'on suit leur courbe d'excrétion fécale dans la figure 4 et leur concentration sérique. En effet, la kaliémie et la

chlorémie sont devenues normales. En deux jours il y eut une rétention de 52 meq de Cl. Comme la chlorémie est montée de 24 meq/l, la rétention théorique dans le secteur e.c. devrait être 24 × 2.2 l (2.2 l. étant son espace e.c. approximatif), c'est à dire 53 meq, en l'absence d'expansion du secteur e.c. Dans ce cas, la concordance entre le bilan externe du Cl et l'augmentation de la chlorémie plaide en faveur d'une distribution exclusive du Cl dans le secteur e.c.

Les transferts de Na et K entre compartiments e.c. et i.c. sont inverses et en quantités approximativement équivalentes, à peu près doubles de celles de bilan I. La réserve alcaline baisse parallèlement à la baisse du Na i.c., mais

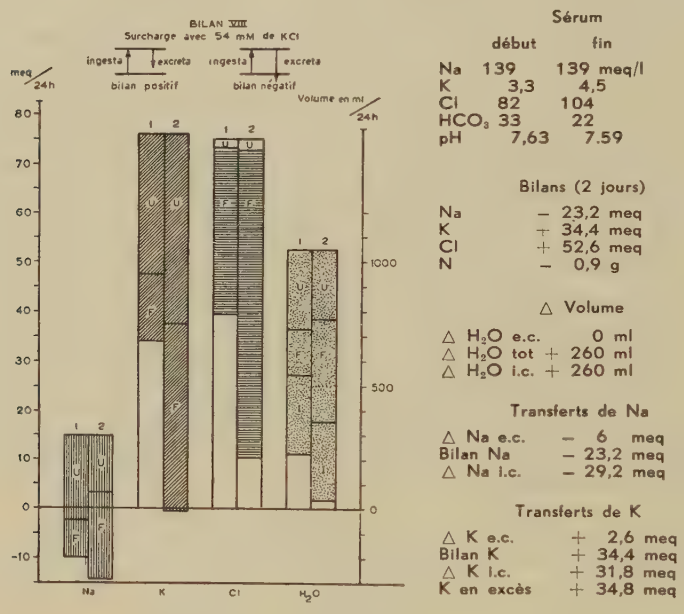


Fig. 11

U, F, I: élimination respectivement par les urines, les fèces et par voie insensible.

le pH e.c. reste élevé. Ce fait remarquable suggère, comme nous l'avons déjà dit au bilan I, *ou* une compensation respiratoire dans le sens de l'alcalose, *ou* le passage d'ions H dans le secteur i.c. Cet ajustement serait logique si un pH e.c. élevé ou une pCO_2 basse était une condition déterminante de la maladie. Par sa diarrhée et un mécanisme respiratoire ou cellulaire, cet organisme semble s'opposer à une modification de son équilibre minéral propre.

CONCLUSION

Le syndrome d'A.M.H. est réalisé dans de multiples conditions expérimentales et cliniques. Beaucoup de facteurs, souvent intriqués en clinique, peuvent altérer le pH e.c. et le rapport K/Na i.c. La perte déséquilibrée de K et Cl par voie intestinale semble en être le facteur essentiel chez notre patiente.

L'étude des bilans permit de déduire une altération du rapport K/Na i.c. Cette altération peut être corrigée au cours de surcharges avec du KCl, mais cette correction ne persiste pas. De plus l'on ne retrouve pas le parallélisme classique et net entre les mouvements du Na i.c. et le pH e.c., indice éventuel d'un trouble du métabolisme cellulaire. Par la diarrhée et l'abaissement de la concentration de H_2CO_3 — obtenu par mécanisme respiratoire ou cellulaire — cet organisme semble s'opposer à une modification de son équilibre minéral propre.

L'alcalose e.c. s'accompagne probablement d'une augmentation de l'espace chlore, l'acidose d'une contraction de cet espace.

L'administration de NH_4Cl provoque une correction trompeuse et temporaire de l'ionogramme e.c., de plus elle pourrait accentuer la déplétion cellulaire en K.

Le cation associé au Cl n'influence guère la diarrhée et l'administration de K ne diminue pas celle-ci.

La voie d'administration de Na et Cl ne semble pas influencer leur bilan, ni leur mode d'élimination.

V

MODIFICATIONS DE LA FONCTION RENALE ASSOCIEES A L'ALCALOSE

L'alcalose métabolique hypokaliémique est souvent contemporaine d'altérations fonctionnelles et histologiques du rein. [14, 126, 158] On les rencontre aussi bien chez les animaux d'expérience qu'en clinique.

En général l'on constate une diminution de la filtration glomérulaire, du flux plasmatique rénal et de la capacité de dilution et de concentration. [23, 151, 164, 187]

Souvent on trouve une acidité paradoxale de l'urine, paradoxale parce qu'en présence d'une alcalose on attend plutôt une urine alcaline. [9, 60, 206]

Parfois le rein semble incapable de retenir l'ion Cl et K [23, 151] et entretient par conséquent le déséquilibre acido-basique de l'organisme.

L'altération histologique est représentée par une dégénérescence hydropique ou la nécrose de l'épithélium tubulaire. [126, 158]

Les altérations fonctionnelles diffèrent d'un cas à l'autre. La raison de cette diversité clinique nous semble être due aux conditions d'apparition de la déplétion en K qui est le lien commun dans la génèse de ces altérations. La rapidité d'installation de cet état, sa durée, l'étiologie et l'existence de lésions rénales préexistantes sont autant de facteurs pouvant expliquer les différences d'un cas à l'autre.

L'A.M.H. est une des caractéristiques de la maladie de notre patiente. Nous avons donc voulu vérifier si la patiente présentait une altération de la fonction rénale (I). L'absence d'excrétion du Cl, un des signes pathognomiques de la maladie, est une correction logique d'une alcalose métabolique. Elle contraste avec la chlorurèse de certains patients atteints d' A.M.H. Nous analyserons ce problème au paragraphe II et finirons par l'étude de l'acidité paradoxale de l'urine, également trouvée chez la patiente (III).

I. ETUDE DE QUELQUES FONCTIONS PARTIELLES DU REIN

Avant d'explorer la capacité fonctionnelle du rein, il était utile de savoir si son anatomie était normale. Une anomalie anatomique grossière du rein et de ses voies d'excrétion ne fut pas mise en évidence par l'examen clinique et pyelographique.

Les résultats de l'étude des différentes fonctions partielles sont résumés dans

le tableau XIIA, que nous ferons suivre de quelques commentaires au sujet des techniques employées et des résultats obtenus.

TABLEAU XII_A

Quelques fonctions partielles du rein à divers âges de la patiente.

Surface corporelle en m^2	Age en mois	Clearance ml/min/1.73 m^2 Inuline	Clearance ml/min/1.73 m^2 P.A.H.	mg/min/1.73 m^2 Tm P.A.H.	P.S.P.	F.F.	Clearance urée Max.	Clearance urée Stand.	Voie d'administration de l'inuline et du P.A.H.
0.40	36							43	
0.40	27						48		
0.42	29							51	
0.44	32				70			63	
0.45	36				76			44	
0.45	37								
0.46	38	(7) 38 *± 2.7*	(7) 435 *± 67*			(6) 0.09 *± 0.01*			s.c.
0.48	39	(6) 48 *± 3*	(5) 429 *± 44*			(5) 0.10 *± 0.01*	49		s.c.
0.51	40	(6) 66 *±3.6*	(1) 352	70.3		(1) 0.18	53		i.v.
	42				77				
0.60	45	(5) 39 *± 3.9*		64.9					i.v.

FF = fraction filtrée.
P.S.P.: coefficient d'extraction en deux heures, du phenol-sulfone-phtaléine.
Clearance de l'urée en % des valeurs normales (voir page 55).
( ) Les chiffres entre les parenthèses indiquent le nombre d'observations ayant servi à établir la moyenne, les chiffres en italique indiquent la déviation standard.

Nous avons mesuré la filtration glomérulaire au moyen de l'inuline, dont le choix ne nécessite aucune justification. [192] Sa clearance mesure exactement la filtration glomérulaire, même celle du rein malade. Nous l'avons donnée:
1) en injection unique, sous-cutanée, d'après la méthode de Vesterdal [207a, 207b]:
2) en perfusion intra-veineuse continue (voir figure 12).

1. La méthode d'injection sous-cutanée unique est simple, mais peut présenter quelques désavantages que nous discuterons ici (*A*, *B*, *C*).

A. La douleur de l'injection sous-cutanée trouble l'enfant et peut déprimer la fonction rénale. [207a, 207b] En effet sous l'influence de la douleur, on voit

une diminution parallèle de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal. Dans ces cas, la fraction filtrée (F.F.) reste inchangée. Parfois la diminution du flux plasmatique rénal est plus accentuée, d'où augmentation de la fraction filtrée sous l'influence de l'émotion désagréable. [157]

La douleur ne peut donc pas expliquer chez notre patiente la diminution de la F.F. De plus, chez le nourrisson et au début de l'enfance, la F.F. est supérieure à celle de l'adulte, [55, 179] parce que la maturation des glomérules serait plus rapide que celle des tubes rénaux. En d'autres mots, la diminution de la F.F. garde toute sa valeur avec la méthode d'injection unique s.c.

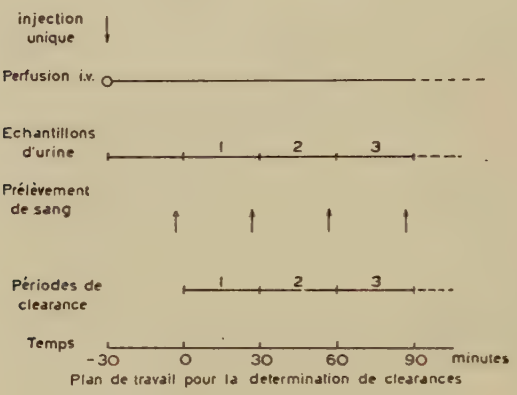


Fig. 12.

B. La concentration de l'inuline et de P.A.H. dans le sang diminue plus ou moins rapidement, parfois irrégulièrement après une injection unique s.c. Ce fait impose des périodes de clearance plus courtes et augmente par conséquent les causes d'erreur, par exemple la mesure du volume urinaire.

C. L'injection unique i.v. a comme conséquence une modification souvent rapide de la concentration sanguine de corps injecté et pour l'inuline, le diodrast et le P.A.H., des différences de concentration artérielle et veineuse. La concentration d'inuline est dans le sang veineux de 7.4% supérieure à celle du sang artériel après injection unique et i.v. de ce produit. Pour le diodrast (et le P.A.H.) cette différence de concentration est encore plus accentuée, elle est de l'orde de 28.7 %. Ceci lorsque la concentration sanguine diminue.

Lorsque elle augmente, cas plus rare, nous voyons l'inverse, la concentration artérielle est supérieure à la concentration veineuse. [20] Par conséquent, les clearances basées sur la concentration veineuse seront trop élevées sur des courbes de concentration ascendantes, et trop basses sur des courbes de concentration descendantes, ce qui est le cas habituel après injection unique s.c. et i.v. Au cours de perfusions i.v. continues ces différences arterio-veineuses n'existent pas.

Nous avions heureusement à notre disposition une microméthode. Nous pouvions dès lors prélever du sang capillaire artériolisé, ce qui diminue considérablement la cause d'erreur. De plus au cours d'injections s.c. la chute de concentration n'est pas aussi rapide qu'au cours de l'injection i.v. unique.

2. La méthode de perfusion i.v. demande peu de commentaires, elle est couramment employée [80, 121].

Avec les deux méthodes (1 et 2), la filtration glomérulaire est trop basse et varie beaucoup. Les variations de la filtration glomérulaire ne sont en général pas aussi accentuées chez un même sujet [55, 56]. Elle est peut être la cause de la variation de l'urée sanguine chez la patiente. L'allure variable et non progressive de la diminution de la filtration glomérulaire et de l'urémie plaide pour une adaptation fonctionnelle du rein au trouble métabolique plutôt que pour une altération anatomique définitive. Nous reparlerons de cette question dans nos conclusions générales. A titre de comparaison nous donnons les chiffres obtenus par Rubin Bruck et Rappoport [179] chez des enfants sains, d'une surface corporelle de 0.40 à 0.50 m^2. Leur filtration glomérulaire moyenne est de 101 ml $\pm$ 8/min/1.73 m^2 avec la méthode de l'injection unique de mannitol par voie i.v. L'influence des solutions utilisées pour l'injection de l'inuline et du P.A.H. sur la filtration glomérulaire est fort discutée. [40] Crawford la trouve nulle. L'hydratation du sujet semble importante. Mais ce facteur fut le même au cours des deux épreuves où nous avons donné l'inuline et le P.A.H. par voie i.v. en infusion continue. Rappelons que la patiente ne présenta jamais de signes cliniques de déshydratation, sauf à l'admission.

Nous avons pris à dessein des enfants d'une même surface cutanée que celle de notre patiente. Actuellement en effet la surface cutanée est le critère — quelque peu arbitraire — de comparaison pour la fonction rénale.

Nous avons mesuré le flux plasmatique rénal par la clearance du P.A.H., avec la technique décrite à propos de l'inuline. Les chiffres trouvés sont dans les limites inférieures de la normale.

Avec la méthode de perfusion continue, Rubin, Bruck et Rapoport trouvent en effet chez 10 enfants d'une surface corporelle variant entre 0.40 à 0.50 m^2 un flux plasmatique rénal moyen de de 487 ml $\pm$ 48/min/1.73 m^2.

Le Tm P.A.H., corrigé pour la surface corporelle, est normal. Notons cependant une particularité: lorsque la concentration dépasse 30 mg % dans le plasma, nous obtenons des valeurs négatives. (voir tableau XII_B).

TABLEAU XII_B

Concentration du para-amino-hippurate de Na (P.A.H.) et de l'inuline (IN) en mg % respectivement dans le serum (s) et l'urine (u).
Volume (vol) urinaire par min. et concentration du Na, K et Cl en meq/l d'urine et du P en mM/l d'urine.

Temps en min	$[PAH]_s$	$[IN]_s$	$[PAH]_u$	$[IN]$	Vol. par min.	Clearance ml/min/ 1.73 m^2		FF	TmPAH mg/min	$[Na]_u$	$[K]_u$	$[Cl]_u$	$[P]_u$
						IN	PAH						
0										103	52	1	68
15	25.2	70											
			2588	1585	0.85	65.5			+19.7	134	49	18	40
45	34.1	70											
60	58.6	65.2											
			2448	1190	1.16	66.4			—17.0	164	33	32	33
95	55.1	80											
			2147	1425	1.22	74.3			—15.6	166	38	49	32
145	52.6	80.5											
			3638	1565	0.60	49			— 9.9	176	37	34	48
175	22.4	47.5											
			2665	1545	0.58	69.6			+21.8	188	37	29	60
215	9.8	36.4											
			2570	2360	0.26	71	352	0.20		204	76	19	108
245	4.4	28.0											

Ces déterminations furent faites au début de l'épreuve d'infusion de 200 mM de NaCl par voie i.v.

La signification de ce phénomène, analogue à certaines observations faites chez l'animal, [192, 185] est obscure. On n'a pas encore élucidé si elle repose sur une diffusion de retour ou sur le blocage du transport. Parmi les facteurs qui peuvent modifier le transport du P.A.H., nous signalons l'altération du rapport K/Na i.c. du rein. [200] Son intervention chez la patiente est possible. Quoiqu'il en soit, il nous a semblé nécessaire de signaler la chose, même si elle nous embarrasse quelque peu. La réversibilité brusque plaide contre une erreur technique. Nous n'avons par déterminé le Tm du glucose. La kaliémie souvent basse nous sembla constituer une contre-indication de l'emploi de fortes doses de glucose par voie i.v.

Le coefficient d'extraction du P.S.P. est normal.

La fraction filtrée est basse. Les valeurs moyennes de Rubin c.s. se situent vers les 0.21 ± 0.01; chez notre patiente elle est en moyenne 0.12 ± 0.01.

La clearance de l'urée est basse, quelle que soit la diurèse. Le résultat est exprimé en pourcentage des valeurs normales d'après les formules:

$$\text{Clearance max. urée (Cmax. = 75 normalement)} = \frac{U \times V \text{ corrigé} \times 100}{P \times 75} \%$$

$$\text{Clearance standard (Cs = 54 normalement)} = \frac{U \times \sqrt{V \text{ corrigé}} \times 100}{P \times 54} \%$$

$$V \text{ corrigé} = \text{Volume minute} \times \frac{1.73 \text{ m}^2}{\text{surface corporelle en m}^2}$$

V = concentration de l'urée dans l'urine en mg %
P = concentration de l'urée dans le sang en mg %.

La capacité de concentration et de dilution semble normale: la gravité spécilique fut respectivement 1033 à 1003. Pour l'épreuve de dilution nous avons donné 20 ml d'eau par kg de poids corporel, la gravité spécifique de l'urine descendit donc jusque 1003, mais la diurèse ne dépassa pas 0.6 ml par minute. Il nous fut toujours difficile d'obtenir une bonne diurèse chez notre patiente. Y a-t-il une mauvaise absorption ou forte excrétion intestinale de l'eau ou une réabsorption très active de l'eau dans les tubules rénaux. Chez les sujets normaux il n'y a d'ailleurs pas toujours un parallélisme entre la gravité spécifique et la diurèse. [176]

Darrow [52] pense que chez les malades atteints d'A.C.D. une mauvaise résorption de l'eau serait un facteur important dans la génèse de la maladie. Nous pensons plutôt à une forte excrétion d'eau parallèle à celle du Cl par l'intestin. Il serait peut-être possible de mettre en évidence cette mauvaise absorption éventuelle de l'eau. Après un lavement au D_2O il faudrait suivre la concentration du D_2O dans le sang. Mais il n'existe actuellement pas de matériel de comparaison. De plus la patiente devrait collaborer à l'épreuve. Elle n'a pas encore atteint l'âge où une telle collaboration est possible.

Que pouvons nous conclure de cette exploration des fonctions rénales? Il est fort probable que la fonction rénale globale est diminuée, si l'on se base sur la clearance de l'urée. La filtration glomérulaire est abaissée au-dessous de la normale, mais de façon variable. Le flux plasmatique par contre semble normal, comme les fonctions excrétoires des tubules rénaux.

En effet l'excrétion du P.S.P. comme celle du P.A.H. — du moins aux concentrations moyennes du P.A.H. dans le sang — est normale. Il est impossible de prouver expérimentalement si ce déséquilibre glomérulo-tubulaire

est la cause ou la conséquence de la maladie. Pour terminer, encore une remarque: nous avons renoncé à calculer la clearance d'électrolytes. Trop de différents facteurs extra-rénaux influencent ces clearances: l'alimentation et les besoins alimentaires, l'état d'hydratation, les fonctions endocriniennes. Nous manquons également de condition standard de comparaison. De plus la méthode est trop grossière pour certains électrolytes (NaCl) et l'eau. En effet le calcul du pourcentage réabsorbé par les tubules, est fait d'après la filtration glomérulaire d'une part et l'excrétion dans l'urine autre part. Les erreurs dans l'estimation de la filtration glomérulaire atteignent facilement 10 à 15 %. Les variations de la réabsorption de Na et de Cl sont normalement de l'ordre de 0.1 à 0.2 %.

II. EXCRETION RENALE DU CHLORE

L'excrétion minime du Cl dans l'urine est une compensation rénale logique pour corriger une alcalose métabolique. Elle n'est pas toujours réalisée au cours de l'A.M.H. Elle persista chez la patiente indépendamment du pH sanguin et de la chlorémie. Ce fait ne laisse pas de surprendre. Nous voudrions à ce propos traiter deux questions:

1. nous nous sommes demandés par quels ions le Cl est remplacé dans l'ionogramme de l'urine;
2. quel est le facteur rénal responsable de cette réabsorption quasi totale.

1. La comparaison d'un ionogramme normal de l'urine avec celui de notre patiente (fig. 13) au même pH, nous suggère une substitution d'anions organiques et de phosphate au Cl.

Nous n'avons pas déterminé quels étaient ces anions organiques. Cooke[36] dans un rapport récent a identifié le citrate comme ion de remplacement dans l'alcalose métabolique. Il compare ce fait à l'excrétion de l'ion NH_4 dans l'acidose métabolique. Nous avons fait la comparaison d'ionogrammes d'urines pour nous orienter. Trop de facteurs extra-rénaux peuvent intervenir dans cette excrétion, pour permettre une conclusion. Un fait cependant plaide en faveur d'une substitution PO_4-Cl, notamment la diminution de l'excrétion de phosphate après injection d'un produit organo-mercuriel (Thiomerin Wyeth). D'habitude, une telle injection produit une augmentation de l'excrétion du Cl et du phosphate. [210] Or, chez la patiente nous voyons avec le Thiomerin une nette augmentation de l'excrétion du chlore et simultanément une nette diminution de l'excrétion du phosphate (fig. 14, tableau XIV).

Le mécanisme de cette substitution ou compétition est une question de physiopathologie cellulaire que nous ne pouvons pas résoudre en clinique.

2. Facteur rénal intervenant dans la réabsorption quasi totale du chlore.

La diminution de la filtration glomérulaire favorise probablement cette réabsorption du Cl, mais ne peut à elle seule expliquer la dissociation de l'excrétion de Na et Cl, lors de fortes surcharges avec du NaCl. Elle suggère

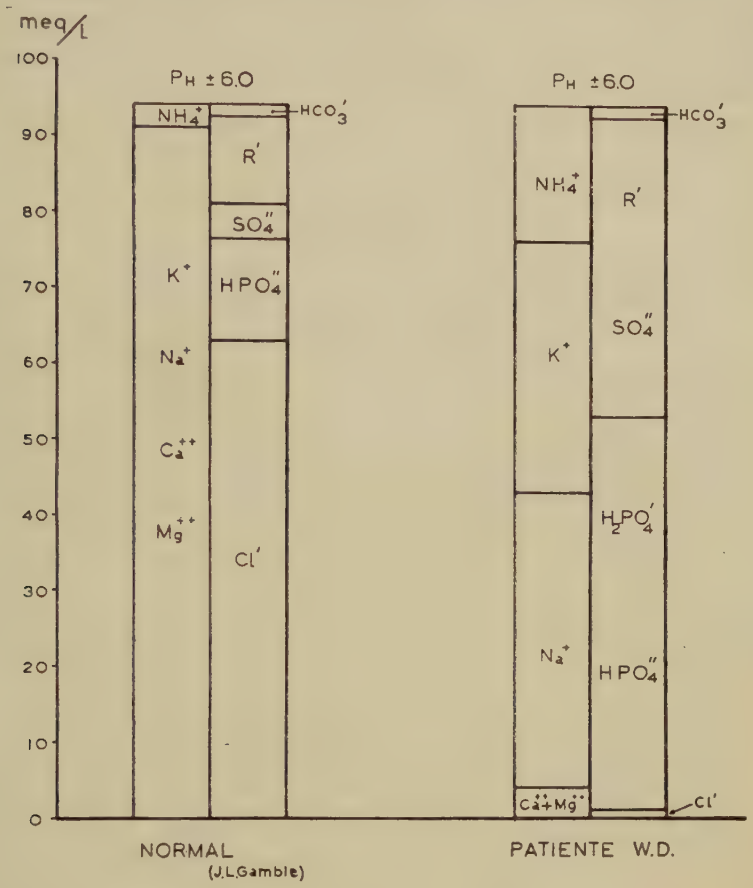


Fig. 13

Comparaison d'ionogrammes d'urine au même pH, à gauche chez un sujet normal, à droite chez notre patiente W.D.

l'intervention d'un facteur tubulaire et nous avons essayé de tester cette fonction tubulaire [74] de deux façons:

A. d'abord, en surchargeant l'organisme en chlorures administrés par voie entérale et parentérale;

B. ensuite, en ralentissant le cycle énergétique intervenant dans la réabsorption du Cl.

A. Les surcharges par voie entérale eurent peu d'influence sur la concentration et l'excrétion urinaires du Cl (tableau $XIII_A$), même lors d'une chlorémie ou pH normal.

Les surcharges par voie parentérale furent effectuées par diverses solutions. En effet, lors de l'infusion de différentes solutions par voie intra-veineuse, il faut tenir compte e.a. de trois effets éventuels: d'abord l'expansion du secteur e.c. (α), ensuite l'effet hémodynamique[37] (β), enfin la modification de l'équilibre acido-basique de l'organisme (γ).

TABLEAU $XIII_A$

Effet de surcharges de la patiente avec des chlorures administrés par voie entérale (A) et parentérale (B)

	Cl en meq/l urine		Excrétion urinaire de Cl en meq/12 ou 24 h	$[Cl]_s$	pH_s
	moyenne	maximum		1 2	1 2
A. Par voie entérale					
V NaCl 30.6 mM	0.5		0.2/24 h	90—87	7.58—7.59
II NH_4Cl 30.6 mM	1.5		0.3/24 h	98—106	7.57—7.39
I KCl 30.6 mM	1.0		0.3/24 h	93—94	7.58—7.53
VIII KCl 54.0 mM	5.0	11	1.5/24 h	82—104	7.63—7.59
B. Par voie parentérale					
α Sol. de Fox 20 meq	0.5	1.6	0.4/12 h	85	7.57
β Sang 100 ml	7.6	14.0	1.0/12 h		
γ NaCl 30.6 mM	0.6		0.3/24 h	88—88	7.52—7.57
NaCl 50.6 mM	14.4	49.4	4.0/24 h	95—108	7.52
NaCl 200 mM	27.0	48.5	7.5/24 h	99—101	7.57—7.47

A droite du tableau sont indiqués la chlorémie en meq/l et le pH sanguin, au début (1) et à la fin (2) de l'expérience.

α. L'infusion d'une solution fort semblable au liquide e.c., ne provoquant qu'une expansion de ce secteur, resta sans effet sur l'excrétion du Cl. Nous avons donné à cet effet la solution de Fox à la vitesse de 1 ml/min. pendant 3 heures. L'ionogramme de la solution de Fox est presque identique à celui de liquide e.c.; mais la concentration du K y est double. Il y aurait avantage à remplacer la solution dite physiologique par celle-ci, en clinique.

β. Une transfusion de sang de 100 ml en 20 minutes peut augmenter le volume du compartiment vasculaire du secteur e.c. Cette transfusion eut un léger effet sur la concentration du Cl, mais négligeable sur son excrétion en 12 h. Nous

n'avons pas réussi à prélever du sang chez la patiente après cette expérience pour voir l'effet de cette transfusion de sang sur le pH sanguin. Noton, que le sang des services de transfusion est plus alcalinsant que le sang normal à cause du citrate de sodium ajouté comme anticoagulant.

γ. Nous avons finalement injecté des solutions de NaCl, dites physiologiquesl en doses croissantes. Ces solutions sont loin d'être physiologiques, puisque leur concentration en Cl est de 50 % supérieure à la chlorémie. Cette infusion provoquera ou aura tendance à provoquer des modifications de l'équilibre acido-basique en même temps qu'une expansion du volume e.c.

TABLEAU $XIII_B$

Volume, concentration et excretion de Na, K, Cl respectivement dans l'urine et les selles après administration de 200 mM de NaCl

	Urines			Selles		
	meq/l	meq ou ml/24 h	% de la dose injectée	meq/l	meq au ml/24 h	% de la dose injectée
Na	157	43	21	131	166	83
K	38	10		56	71	
Cl	27	7.3	3.7	137	174	87
Volume		270			1270	

Dans le chapitre sur la diarrhée, nous avons indiqué l'influence de doses croissantes de NaCl 9‰, injectées par voie intra-veineuse, sur le volume des selles. Nous nous limiterons donc à l'effet de l'injection de 200 meq de NaCl.

Si nous comparons les concentrations moyennes et éliminations respectives de Na, K et Cl dans l'urine et les selles au cours de l'expérience, nous obtenons les chiffres du tableau $XIII_B$.

La chlorémie, contrôlée toutes les 6 heures, ne dépassa pas 101 meq/l. Le pH sanguin resta alcalin, 7.47 à la fin de l'épreuve. La réserve alcaline descendit de 26 meq/l au début à 20 meq/l, à la fin de l'expérience. Il y eut une nette hémodilution si l'on prend comme critères la chute des protéines sériques de 8 g % à 6.6 g % et de l'hémoglobine de 14.5 g % à 12.7 g %. Cette hémodilution est probablement un signe d'expansion du volume e.c. La patiente se plaignit au cours de cette épreuve de douleurs abdominales et eut beaucoup de borborygmes intestinaux. Cette expérience permet quelques conclusions importantes. Malgré l'injection i.v. d'une dose impressionnante de NaCl, la plus grande quantité de ce sel (± 85 %) est éliminée par voie

intestinale qui semble être la grande voie d'excrétion d'électrolytes chez ces patients, également pour le K. La patiente reçut ce jour l'alimentation donnée lors des bilans. Son bilan de K fut donc fortement négatif. La kaliémie ne descendit que de 3.6. à 3.4. meq/l. Si l'on tient compte de l'hémodilution, une grande partie du K doit être venue des cellules et l'infusion de telles solutions sont désavantageuses pour ces patients. La réaction intestinale fut rapide. Le jour précédant l'expérience la patiente émit le volume habituel de selles, environ 300 ml, le jour suivant: 500 ml. Indépendamment de la quantité et de la voie d'administration la concentration du Cl fécal garda sa constance relative. La réaction du pH sanguin à une solution acidifiante illustre la tendance de cet organisme à maintenir un pH e.c. élevé, et par la diarrhée, et par un mécanisme cellulaire ou respiratoire.

B. Le ralentissement du cycle énergétique intervenant dans la réabsorption du Cl pouvait être tentée par un dérivé organo-mercuriel. Nous avons choisi le diurétique Thiomerin à cause de sa faible toxicité. [131, 194]

Nous ignorons le lieu d'action de ce produit et autres similaires. La localisation des différentes fonctions des tubes rénaux est encore obscure et permet par conséquent de multiples spéculations.

Weston [214] suppose une action sur la tube proximal. Il constata une dépression des fonctions qu'il appelle proximales, l'excrétion du P.A.H. et l'absorption de NaCl. Les fonctions qu'il appelle distales restent inchangées, la formation d'acidité titrable et d'ammoniaque, la conservation de la réponse rénale à l'injection de pitressine. Ces arguments sont plausibles, mais il n'est malheureusement pas prouvé avec certitude que ces fonctions soient localisées dans le tube proximal ou distal. De plus, le mercure peut entraver l'action de certaines enzymes aussi bien dans le tube proximal que dans le tube distal, et en laisser d'autres intactes.

Nous ignorons également le mécanisme d'action du mercure. C'est là un problème passionnant de physiopathologie cellulaire. Nous avons donné 0.5 ml de Thiomerin (20 mg Hg) à deux reprises (temps 0 min. du tableau XIV et de la figure 14) et comparé les resultats à ceux d'une expérience contrôle, faite aux mêmes heures du nycthémère[193], avec la même alimentation (tableau XIV).

Les résultats sont résumés dans le tableau XIV et les figures 14 et 15. Nous allons commenter les résultats de la première expérience, au Thiomerin, la deuxième ayant donné essentiellement les mêmes résultats.

Après administration de NH_4Cl donné comme potentialisateur, [114] nous eûmes un pH sanguin alcalin (7.47) avec une chlorémie normale. Cette alcalose e.c. n'inhiba cependant pas la réponse rénale au Hg et confirme l'opinion d'Axelrod et Pitts [3] d'après laquelle la chlorémie et non le pH sanguin influence la réponse rénale au Hg.

Notons qu'au cours de l'épreuve II, l'ingestion de NH_4Cl eut peu d'influence sur la chlorurèse et le pH urinaire.

TABLEAU XIV *Effet de l'ingestion de 30.6 mM de NH_4Cl en I, II et III et l'injection de Thiomerin en I et III sur la concentration et l'excrétion de quelques electrolytes et sur la diurése*

Temps en minutes	ml/ min.	Na		K		NH_4		A.T.		Cl		P		pH u	
		meq/l	µeq/min.	meq/l	µeq/min.	meq/l	µeq/min.	meq/l	µeq/min.	meq/l	µeq/min.	mM/l	µM/min.		
I —60 à 0	0.10	56.0	5.6	61.0	6.1	22.0	2.2	40.0	4.0	3.0	0.3	54.9	5.5	5.74	I
0 à 30	0.16	35.1	5.6	80.0	13	28.0	4.5			7.2	1.2	22.8	3.6	5.36	
30 à 60	0.10	41.0	4.1	29.0	2.9	9.5	1.0			85	8.5	3.9	0.4	5.22	
60 à 90	0.30	85.3	26	22.0	6.6					119	36	3.2	1.0	4.58	
90 à 120	0.24	70.1	17	31.5	7.4			6.0	1.4	116	28	4.5	1.1	4.64	
120 à 150	0.20	66.0	13	31.0	6.2	11.3	2.3			110	22	6.8	1.4	4.34	
150 à 180	0.13	35.2	4.5	28.5	3.7					96.0	13	7.4	1.0	4.84	
180 à 240	0.21	40.0	8.4	32.0	6.7			5.0	1.1	92.0	19	9.3	2.0	4.71	
II —60 à 0	0.09	74.1	6.7	87.0	7.8	22.0	2.0	59.0	5.3	2.9	0.3	47.7	4.3	5.48	II
0 à 30	0.10			65.7	6.5					2.9	0.3	45.8	4.6	5.80	
30 à 60	0.11	23.0	2.5	58.0	6.4	22.5	2.5	50.0	5.5	2.4	0.3	47.7	5.2	5.52	
60 à 90	0.10	32.0	3.2	60.0	6.0					2.4	0.2	53.2	5.3	5.38	
90 à 120	0.10	32.1	3.2	60.2	6.0	20.0	2.0			2.4	0.2	62.4	6.2	5.42	
120 à 150	0.10	23.0	2.3	60.0	6.0					2.9	0.2	54.8	5.4	5.51	
150 à 180	0.08	30.0	2.4	63.0	5.0					2.4	0.2	54.8	4.4	5.54	
180 à 240	0.10	31.9	3.2	63.9	6.4					2.5	0.2	65.1	6.5	5.49	
III —60 à—30	0.21	63.2	13	79.0	17			23.0	4.8	2.4	0.5	46.8	9.8	6.71	III
—30 à 0	0.10	39.0	3.9	65.0	6.5	28.0	2.8	25.0	2.5	2.4	0.2	39.4	3.9	5.53	
0 à 30	0.25	20.0	5.0	38.1	9.5	33.0	8.3	22.2	5.5	2.4	0.6	24.8	6.2	5.54	
30 à 60	0.20	53.9	11	29.0	5.8			6.3	1.3	73.0	15	5.5	1.1	5.41	
60 à 120	0.25	75.0	19	27.0	6.7	11.0	2.7	5.0	1.3	109	27	4.5	1.1	5.44	
120 à 155	0.15	74.0	11	26.8	4.0	10.0	1.5	5.0	0.7	105	16	3.2	0.5	5.10	
155 à 195	0.15	62.0	9.3	38.0	5.7					93.0	14	4.8	0.7	5.35	
195 à 235	0.15	56.1	8.4	43.2	6.5	14.0	2.7	9.0	1.4	86.0	13	7.4	1.1	5.32	
235 à 295	0.10	76.0	7.6	41.0	4.1					76.0	7.6	9.4	0.9		
295 à 355	1.50	53.0	80	43.5	65			12.0	18	77.0	16	12.8	19	5.06	

I et III après injection de thiomerin, II expérience contrôle. Clearance de l'urée au cours de I et III respectivement 12 et 24, au cours de II 40 %, Le pH du sang est 7.45 et Cl sérique monte de 103 à 111 au cours de l'expérience I. Le pH du sang est 7.49 et Cl sérique monte de 99 à 103 au cours de l'expérience II

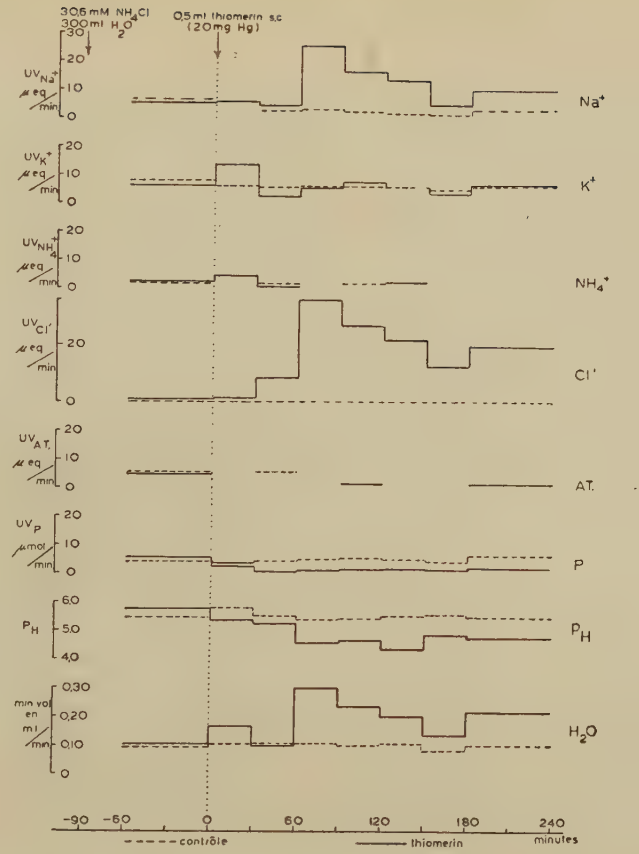


Fig. 14

Effet de l'injection de Thiomerin, au temps 0 et après administration de 30.6 mM de NH_4Cl au temps — 90, sur l'excrétion de Na, K, NH_4, Cl, A. T. et P_H en μ eq ou μM par minute, sur le pH de l'urine et la diurèse. En pointillé, épreuve contrôle faite dans les mêmes conditions mais sans Thiomerin.

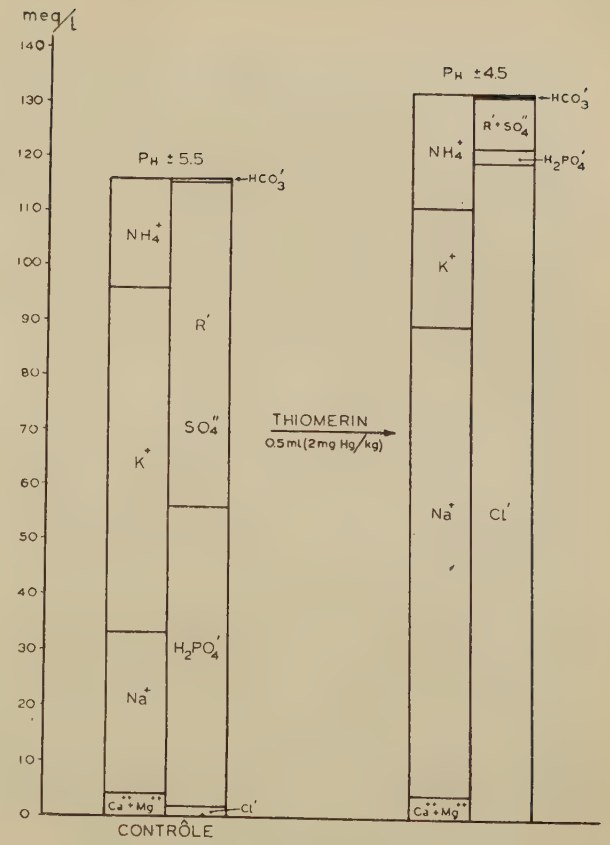


Fig. 15

Comparaison d'ionogrammes d'urine. A gauche lors de l'épreuve contrôle, à droite après injection de Thiomerin, dans la portion d'urine émise de la 60 e à la 90 e minute.

L'excrétion du Cl est supérieure à et précède celle du Na, ce dernier étant probablement entraîné passivement d'après Schwartz. [186] Cette excrétion du chlore reste encore faible comparée aux chiffres trouvés chez l'homme normal et chez les animaux sains ou déshydratés. [18]

Soixante minutes après l'injection de Thiomerin, les mouvements de NaCl et de l'eau sont parallèles. Il est cependant improbable que le Hg agisse sur la réabsorption de l'eau directement. La diurèse n'est pas copieuse, elle ne dépasse pas 0.3 ml/min. Contrairement aux résultats de Weston [214] l'excrétion du phosphate diminue. Cette réaction suggère chez cette patiente une compétition ou substitution Cl-phosphate dans l'urine. Le phosphate et anions organiques épargnant probablement le Cl, comme le NH_4 épargne les bases lors d'une acidose métabolique. Le pH urinaire diminue et la concentration du K est réduite de 60 % par rapport à l'expérience contrôle (figure 15).

Parallèlement à la diminution du phosphate, l'acidité titrable et l'NH_4 diminuent.

Il existe en effet un parallélisme entre l'excrétion de phosphate et l'acidité titrable. La diminution du pH pourrait à première vue être en opposition avec la diminution de l'acidité titrable. Le pH indique simplement un rapport, l'acidité titrable une quantité.

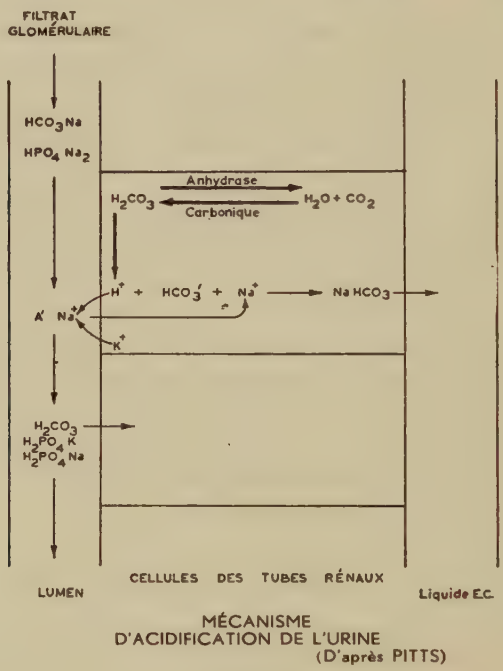
L'effet de l'administration de Thiomerin, faible comparé à celui d'animaux sains [28], suggère l'existence d'un mécanisme de réabsorption du Cl très actif. Le Thiomerin semble agir spécifiquement sur la réabsorption du Cl, indépendamment du pH sanguin. L'augmentation de l'excrétion du Cl est contemporaine d'une diminution, non classique, de l'excrétion du phosphate, qui plaide pour une substitution de cet ion au Cl.

III. ACIDITE PARADOXALE DE L'URINE (A) ET RELATION ENTRE LE PH URINAIRE, LE $BHCO_3$ ET H_2CO_3 (B).

Pour étudier ce problème, il était souhaitable d'analyser des urines de pH élevé. Nous pouvions obtenir cette élévation du pH urinaire par deux méthodes: soit par surcharges de l'organisme avec des sels alcalinisants, soit en bloquant artificiellement le mécanisme d'acidification rénal. La première méthode était peu indiquée chez la patiente, la deuxième, outre sa facilité, offrait plus de sécurité.

Nous avons bloqué le système d'acidification rénale par le Diamox Lederle, inhibiteur puissant et spécifique de l'anhydrase carbonique. Cette enzyme catalyse l'hydratation de H_2O et CO_2 et la déshydratation de H_2CO_3 et accélère ces réactions environ 600 fois. L'H_2CO_3 peut être ainsi rapidement formé. L'ionisation en H et HCO_3 est immédiate. Ces ions H sont échangés contre des ions Na intra-tubulaires. Des ions K i.c. peuvent également être échangés avec les ions Na de la lumière tubulaire [199] (voir figure 16).

Il existe entre les ions K et H une compétition dans cet échange [9]. Le bloquage de la production d'ions H est toujours accompagné par une forte augmentation de l'excrétion de K. L'action du Diamox porte probablement aussi bien sur le tube proximal que sur le tube distal. Au début [160], on croyait à une action élective sur le tube distal où l'on situait les mécanismes d'acidification de l'urine. Comme environ 50 % du $BHC\grave{O}_3$ filtré peuvent être éliminés après administration de Diamox, et puisque 80 % sont normalement réabsorbés dans le tube proximal, le Diamox doit agir sur le tube proximal et distal [162] qui interviennent tous deux dans les échanges Na — H.



MÉCANISME D'ACIDIFICATION DE L'URINE (D'après PITTS)

Fig. 16

A. *Acidité paradoxale de l'urine*

Dans la figure 17 nous avons comparé l'élimination de K au cours des trois premières heures après l'administration de Diamox chez des hommes sains examinés par Friedberg, et chez la patiente. Chez les sujets de Friedberg, nous voyons une augmentation de l'excrétion de K et Na respectivement égale à 5 et 7 fois l'excrétion de l'expérience témoin [79].

Chez la patiente, l'excrétion de K et Na est (moyenne de 2 épreuves) respectivement 2.5 et 10 fois plus forte que celle de l'expérience témoin. La faible augmentation de l'excrétion de K est compensée par une plus forte excrétion de Na.

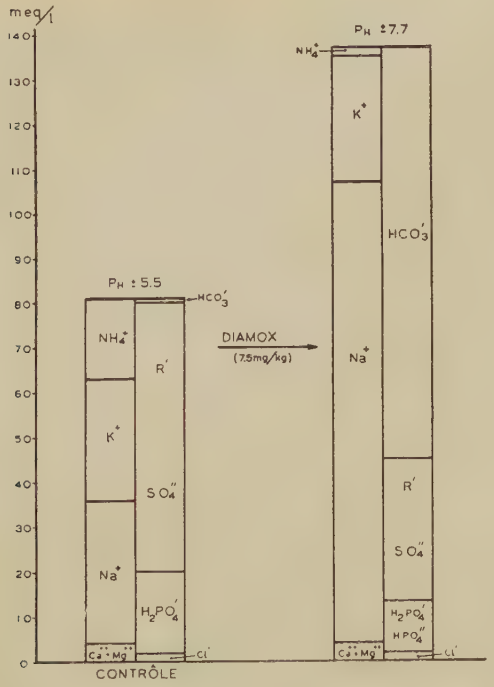


Figure 17

Comparaison d'ionogrammes de l'urine à gauche au cours de l'épreuve contrôle, à droite après injection de 7.5 mg de Diamox par kg. L'épreuve contrôle fut faite dans les mêmes conditions et l'urine prélevée au même temps (période 5).

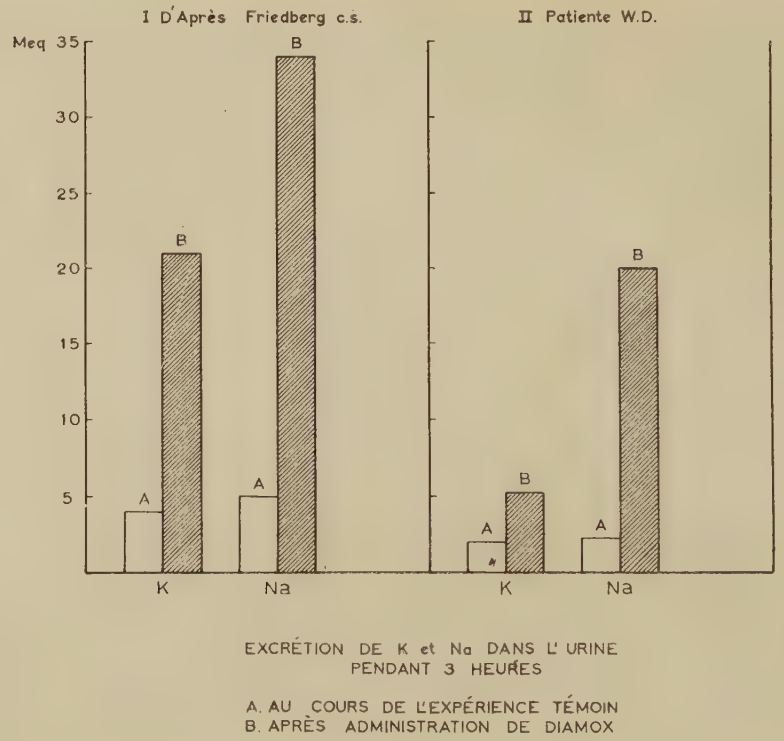


Figure 18

Comparaison d'ionogrammes d'urine à gauche lors de l'épreuve contrôle et à droite lors de l'administration de Diamox. La comparaison est faite au même temps.

Ce fait est également évident lorsque nous comparons (figure 17) non les quantités, mais les concentrations de K et Na au moment de l'activité maximale du Diamox.

Le tableau XV permet de faire la comparaison entre l'épreuve au Diamox (A) et l'épreuve témoin (B).

Ce résultat suggère qu'il y a peu de K disponible dans les cellules rénales, fait probablement commun à toutes les cellules de l'organisme de cette patiente. Cette déplétion cellulaire en K peut expliquer l'acidité paradoxale de l'urine de notre patiente. Cette réaction urinaire est fréquente dans la déplétion potassique, avons nous vu (page 50) et le but de cette expérience fut de la mettre en évidence. Comme le Diamox n'est pas encore employé pour ce but diagnostique, nous manquons de sujets de comparaison. Dans l'attente de la continuation de cette reaction rénale chez des sujets déficients en K, notre interprétation reste spéculative.

Le pH de l'urine fut le plus bas lors de la suppression de tout sel à l'alimentation (Bilans VI et VII) et de l'administration de NH_4Cl (Bilan III) (tableau VII) et le plus haut lors de l'administration de KCl (Bilans I et VIII).

B. *La relation de $BHCO_3$, H_2CO_3 et pH de l'urine.*

Dans le sérum de la patiente, la tension de CO_2 dérivée de l'équation de Henderson-Hasselbalch, est faible. Elle ne compense nullement l'alcalose métabolique et l'accentue même dans certains cas. Il était utile de savoir si nous retrouvions cette diminution relative de la tension de CO_2 (pCO_2) dans l'urine. En effet la pCO_2 du sang n'indique pas nécessairement la pCO_2 de l'urine, et leur rapport est inférieur à l'unité aux pH élevés de l'urine.

Nous avons donc comparé le pCO_2 de l'urine de notre patiente avec celle d'enfants normaux, l'administration de Diamox nous permettant d'obtenir sans difficultés des urines de pH élevés.

Nous n'avions pas à notre disposition une bonne technique pour la mesure directe du pCO_2 de l'urine. Notre mesure est basée, sur l'équation d'Henderson-Hasselbalch et dérivée par conséquent du pH et du CO_2 total de l'urine.

La relation entre le pH et le logarithme de la concentration du bicarbonate est linéaire, [82] relation exprimée par la formule

$$\frac{d \log [BHCO_3]}{pH} = 1$$

Ce rapport cesserait d'être linéaire aux pH élevés (> 7.0) de l'urine, mais nous n'avons pas tenu compte de cette réserve, elle ne change pas l'aspect qualitatif de notre comparaison. [162]

Pour faciliter la comparaison, nous avons ramené toutes les valeurs de

TABLEAU XV

Excrétion, en μ eq/min. ou μM/min., et concentration, en meq ou mM/l, de Na K, Cl, P, A. T., NH_3 et CO_2 total et le pH de l'urine. A. après injection de Diamox (7.5 mg/kg de poids), moyenne de 2 épreuves. B. au cours de l'épreuve contrôle.

Periode		Volume ml	H_2O ml/min.	Na		K		Cl		P		AT		NH_3		CO_2 total		pH
				meq/l	μeq/min.	meq/l	μeq/min.	meq/l	μeq/min.	mM/l	μeq/min.	meq/l	μeq/min.	meq/l	μeq/min.	mM/l	μM/min.	
A	1	27.4	0.91	102	93	39.9	36.3	3.7	3.4	5.0	4.5	0	0	1.5	1.2	87	79.2	7.87
	2	33.3	1.11	97.5	108	23.4	25.9	3.7	4.1	—	—	0	0	—	—	—	—	7.81
	3	17.8	0.59	102	60.1	25.6	15.1	1.5	0.9	3.7	2.2	0	0	1.7	1.0	101	59.5	7.78
	4	24.0	0.80	97.7	78.2	31.4	25.2	1.3	1.0	—	—	0	0	—	—	—	—	7.85
	5	6.2	0.21	108	22.7	32.1	6.6	1.3	0.3	8.0	1.6	0	0	1.2	0.2	91	19.1	7.71
	6	18.8	0.63	111	69.8	24.4	15.4	1.3	0.8	—	—	0	0	—	—	—	—	7.72
	7	19.9	0.66	100	66.6	17.4	11.5	0.7	0.5	8.7	5.7	0	0	2.2	1.5	84.8	56.0	7.78
	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	9	16.9	0.56	195	110	32.2	18.1	2.6	1.5	8.9	3.0	0	0	1.9	1.1	112	62.7	7.94
	10	9.2	0.37	207	64.2	47.8	14.8	2.2	0.7	8.0	2.5	0	0	—	—	—	—	8.00
B	1	4.2	0.14	60.3	8.5	60.5	8.5	1.5	0.2	—	—	—	—	24.8	3.5	1.6	0.2	5.61
	2	9.6	0.32	41.6	13.3	42.3	13.6	2.2	0.7	—	—	—	—	—	—	—	—	5.95
	3	10.2	0.34	32.8	11.1	32.8	11.1	2.5	0.8	—	—	—	—	—	—	—	—	5.90
	4	8.4	0.28	32.4	9.0	29.2	8.2	2.2	0.6	—	—	—	—	13.7	3.8	2.6	0.7	5.43
	5	7.3	0.24	31.4	7.6	23.2	5.6	1.8	0.4	19	4.6	—	—	—	—	—	—	5.42
	6	27.6	0.92	12.8	11.8	12.2	11.2	0.7	0.6	9.7	8.9	9.8	9.0	—	—	—	—	5.41
	7	15.7	0.52	5.5	2.9	6.8	3.5	0.7	0.4	7.0	3.6	9.8	5.1	10.6	5.5	2.0	1.0	5.29
	8	12.6	0.42	11.7	4.9	8.1	3.4	0.7	0.3	10.1	4.2	9.6	4.0	—	—	—	—	5.30
	9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10	4.9	0.16	59.2	9.5	33.8	5.4	4.0	0.6	—	—	—	—	23.7	3.8	2.7	0.4	6.02

La durée de chacune des 10 périodes est de 30 minutes.
Le pH de l'urine est corrigé pour la température corporelle.

log [BHCO] à 2 et corrigé le pH en conséquence, correction basée sur la relation linéaire entre le pH et le log [$BHCO_3$] de l'urine.

Nous trouvons alors dans quinze échantillons d'urine de la patiente un pH moyen de 7.796 ± 0.019 et chez onze enfants témoins, sans antécédents rénaux, un pH moyen de 7.645 ± 0.025.

La composition de l'urine de notre patiente (1) et des contrôles (2) influence à peine le pK de l'urine dans l'équation d'Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK + \log \frac{[BHCO_3]}{[H_2CO_3]}$$

TABLEAU XVI

Relation du pH et du log HCO_3 chez

la Patiente W. D.				Onze enfants témoins			
pH	log HCO_3	CO_2 tot	pH lorsque logHCO_3=2	pH	log HCO_3	CO_2 tot	pH lorsque logHCO_3=2
7.40	1.61	41	7.79	7.48	1.90	83	7.58
7.51	1.68	48	7.83	7.54	1.98	99	7.56
7.61	1.95	91	7.66	7.55	2.01	105	7.54
7.68	1.99	101	7.69	7.60	2.02	108	7.58
7.68	1.92	85	7.76	7.61	1.99	101	7.64
7.77	1.94	87	7.83	7.69	2.01	104	7.68
7.80	2.03	107	7.77	7.74	2.03	110	7.71
7.84	2.04	112	7.80	7.77	2.17	151	7.60
7.87	1.92	83	7.95	7.80	2.12	134	7.68
7.88	2.01	102	7.87	7.82	2.01	104	7.81
7.89	2.08	120	7.81	7.87	2.15	142	7.72
7.90	2.16	146	7.74				
7.93	2.16	145	7.77				
7.96	2.08	120	7.88				
8.01	2.22	167	7.79				
Moyenne des pH: 7.796				Moyenne des pH: 7.645			
Déviation standard de la moyenne: ± 0.019				Déviation standard de la moyenne: ± 0.025			
Déviation standard: ± 0.073				Déviation standard: ± 0.083			

Correction à la température du corps: $pH = pH_t - 0.09$

$$pK = 6.18 \quad HCO_3 = CO_2 \text{ tot } \frac{1}{1 + 10^{pK-pH}}$$

par conséquent avec l'aide des données du tableau XVI, nous pouvons écrire

$$pH_1 - pH_2 = \log [H_2CO_3]_2 - \log [H_2CO_3]_1$$

$$\text{c.a.d.} \quad 0.151 = \log \frac{[H_2CO_3]_2}{[H_2CO_3]_1}$$

d'où l'équation suivante peut être déduite:

$$[H_2CO_3]_1 = \frac{[H_2CO_3]_2}{1.41}$$

Comme nous admettons l'identité du coefficient de solubilité de CO_2 (α) des urines de la patiente et des contrôles, nous pouvons déduire avec l'aide de l'équation:

$$(p\ CO_2)_1 = \frac{H_2CO_3}{0.059\,\alpha} \text{ que } (p\ CO_2)_1 = \frac{(p\ CO_2)_2}{1.41}.$$

Nous retrouvons également dans l'urine la diminution du pCO_2 constatée dans le sérum. Un métabolisme anormal des cellules est-il la cause d'une production cellulaire moins importante de CO_2, et de l'apparition de citrates dans l'urine [36]?

Notons que la diminution de la pCO_2 du sérum tend à diminuer la réabsorption du bicarbonate par le rein. La compensation respiratoire de l'alcalose chez des sujets normaux favorise assez paradoxalement la réabsorption des bicarbonates et contrecarre par conséquent la correction de l'alcalose.

EN CONCLUSION

L'étude de la fonction rénale suggère un déséquilibre glomerulo-tubulaire mais il est expérimentalement impossible de prouver si la diminution de la filtration glomérulaire est une cause ou une conséquence de la maladie.

Les expériences de surcharge avec divers chlorures et l'effet de l'injection de Thiomerin (dérivé organo-mercuriel) suggèrent une réabsorption active du Cl par le rein et son excrétion préférentielle dans l'intestin, qui semble être la voie principale d'électrolytes chez les patients.

L'acidité paradoxale de l'urine semble reposer sur une déplétion potassique.

L'étude de la relation de $BHCO_3$, du pH et de la pCO_2 de l'urine chez la patiente et des témoins plaide en faveur d'une diminution de pCO_2 de l'urine de notre patiente, comparable à la diminution du pCO_2 du sérum.

Les réactions rénales analysées dans les trois paragraphes semblent atténuer les pertes intestinales d'eau et d'électrolytes et les modifications de l'équilibre acido-basique.

NABESCHOUWING

Enkele essentiële punten van het onderzoek zullen hier naar voren worden gebracht, terwijl getracht zal worden een conclusie te trekken uit de beschreven feiten en hypothesen.

In het voorjaar van 1953 werd in de Leidse Kinderkliniek een 2-jarig meisje opgenomen, dat vanaf de geboorte een waterige diarrhee had. Hiervoor was zij reeds 18 maanden in een andere kinderkliniek behandeld.

Daar er geen diagnose gesteld kon worden en de therapieën, gebaseerd op de klassieke vormen van een diarrhee, mislukten, werd het kind naar de Leidse Kinderkliniek verwezen.

Bij onderzoek bleek, dat zij in een hypotrophische toestand verkeerde en een psychische achterstand vertoonde. De bloed- en serumanalysen wezen bij de opneming op een ongecompenseerde metabolische alcalose. De pH van het bloed was toen n.l.7.60, terwijl in het serum voor Na, K en Cl gevonden werd respectievelijk 150, 2,8 en 80 maeq/l. Voor totaal CO_2 40 mM/l. De faeces bevatte een hoog Cl-gehalte, ($\pm$ 150 maeq/l) terwijl dit anion nauwelijks in de urine aanwezig was ($<$ 2 maeq/l).

De combinatie van diarrhee en alcalose bracht ons op het goede spoor n.l. de congenitale alcalose met diarrhee. Gamble en Darrow beschreven beiden in 1945 deze ongewone combinatie voor het eerst onder bovengenoemde titel. Deze titel vat de twee essentiële symptomen en problemen van het ziektebeeld samen: de (chloride) diarrhee en de (ongecompenseerde) alcalose.

Gamble poneerde als hypothese een actieve darmexcretie van chloride als gevolg van een gestoorde celstofwisseling. Darrow kon zich deze actieve chloride-excretie moeilijk voorstellen, volgens hem lag de fundamentele fout in een specifiek „defect" bij de chloride resorptie in de darm.

De analyse van deze tegengestelde hypothesen werd de leiddraad van het onderzoek. Hierbij werd gebruik gemaakt van klassieke onderzoekingsmethoden, zoals balansstudies van water en electrolyten. Het feit, dat de patiente incontinent was, vormde reeds een probleem. Na veel experimenteren werd een receptaculum gekozen voor het quantitatief verzamelen van urine. Dit noodzaakte ons het patientje gedurende de balansdagen te immobiliseren. Het physisch en psychisch ongemak van een dergelijke immobilisatie heeft er ons toe aangespoord het aantal balansperioden en hun duur te beperken.

Voor het meten van het insensibele water- en electrolytenverlies en voor het berekenen van de uitwisselingen van water, Na- en K-ionen tussen de

extracellulaire (e.c.) en intracellulaire (i.c.) ruimten, hebben wij de gebruikelijke methoden toegepast.

Ofschoon de diarrhee en de alcalose door hun cellulair en renaal aspect nauw met elkaar verbonden zijn, zullen wij deze voor zover mogelijk apart bespreken.

Wij vinden het waarschijnlijker, dat de diarrhee veroorzaakt wordt door een actieve excretie van chloride in de darm, dan door een slechte chloride resorptie. Het blijkt n.l., dat bij het toedienen van chloriden nòch de aard van het kation, nòch de toedieningsweg van het zout een duidelijke invloed hebben op de chloride excretie met de faeces. Geeft men nl. parenteraal NaCl of enteraal KCl in toenemende hoeveelheden, dan vindt men dat het volume van de faeces voornamelijk afhankelijk is van de hoeveelheid chloride, die het lichaam wil elimineren.

Op grond van enkele proeven lijkt de tussenkomst van het enzym carboanhydrase by deze chloride-excretie waarschijnlijk. Een bevestiging hiervan zou toch nog niet leiden tot een uiteindelijke oplossing van het probleem.

Het blijkt dat de darm de voornaamste weg is waarlangs de patiente water, Na, K en Cl elimineert. Deze eliminatie is niet een verlies door een „lek" maar een excretie afgestemd op een abnormale electrolyten verdeling in de e.c. en i.c. ruimte. Iedere poging om dit specifieke evenwicht te veranderen gaat vergezeld van een enterale reactie in de vorm van diarrhee.

Uit balansstudies blijkt, dat er onder bepaalde omstandigheden tussen de e.c. en i.c. ruimten uitwisselingen optreden van Na-ionen tegen K-ionen en omgekeerd. Merkwaardig is, dat het i.c. Na en de e.c. pH niet duidelijk parallel lopen en dat zelfs bij een normale chloraemie en alkali-reserve een verhoogde pH gevonden werd. Het toedienen van KCl, als logisch middel om de alcalose te bestrijden, heeft èn darm- èn cellulaire of respiratoire reacties tot gevolg, die de alcalose bevorderen. In de ademfrequentie werd geen verandering waargenomen. Dit punt verdient een nadere analyse, wanneer door het meewerken van de patiente het bepalen van het ademvolume mogelijk wordt.

De bestudering van de nierfunctie bracht een daling van de glomerulusfiltratie (inuline-, ureumclearances) aan het licht. Deze filtratie bleek variabel. De wisselende grootte van de glomerulusfiltratie, gecombineerd met een variërende uraemie, pleit meer voor een functioneel adaptatieproces dan voor een definitief verworven anatomische laesie. Een verminderde „filtration load" kan het verlies van water en electrolyten sterk verminderen als compensatie voor de grote verliezen met de faeces. Voornamelijk is dit het geval voor het chloride, dat gewoonlijk slechts in een zeer geringe concentratie in de urine voorkomt (lager dan 2 maeq/l).

De tubulusfunctie (bestudeerd o.a. met phenolrood en para-amino-hippuur-

zuur) lijkt vrij normaal. De sterke terugresorptie van chloride strookt niet met de tendens van dit organisme om een hypochloraemie te handhaven. Volgens Gamble "the kidney is unaware". Inderdaad lijkt dit feit een „wanklank" maar reacties van de nier beantwoorden vaak niet aan ons verlangen naar eenvoudige logica.

Samenvattend zou gezegd kunnen worden:

De congenitale alcalose met diarrhee is waarschijnlijk een gevolg van een congenitale fout in het metabolisme. De metabolische alcalose wordt beschouwd als een onvermijdelijke fout en een gevolg van een gestoord celmetabolisme dat niet wordt gecompenseerd. Zulk een compensatie zou een chronische hypoventilatie vereisen, wat mogelijk een gevaar oplevert voor de oxygenatie van de weefsels. Het specifieke patroon van het e.c. mineralenevenwicht wordt gehandhaafd door de darm waarvan de reacties enigszins getemperd worden door de nier.

Er blijven 2 belangrijke problemen:

1. Waarom speelt de darm zo'n specifieke rol in het zuur-base evenwicht van patiënten met een congenitale alcalose.

2. Wij duiden op een gestoord celmetabolisme, doch zijn niet in staat de primaire oorzaak aan te wijzen. De congenitale aard van deze fout zal de oplossing hiervan moeilijk maken.

De prognose lijkt gunstig.

Therapeutisch mislukken de klassieke correctiepogingen van een metabolische alcalose en een diarrhee. Toch is het veilig deze patiënten de belangrijkste electrolyten extra toe te dienen (Na, K en Cl) gezien de wisselende aard en hoeveelheid van een voeding en de latentie tijd nodig voor darmcompensatie. Men late aan hen de moeilijke taak om een eigen mineraal evenwicht te organiseren met dit materiaal.

COMMENTS

Several essential points of the investigation shall be brought to the fore here, and at the same time an attempt shall be made to draw a conclusion from the described facts and hypotheses.

In the spring of 1953 a two-year-old girl, who from birth had been suffering from a watery diarrhoea, was admitted to the Leyde's pediatric department. Previous to this she had been treated in another children's hospital for 18 months. Since a diagnosis could not be made and the therapies based on classical forms of a diarrhoea failed, the child was referred to the pediatric clinic in Leyde.

On examination it appeared that she was in a hypotrophic condition and showed a psychic retardation. Blood and serum analyses pointed to an uncompensated metabolic alkalosis. The pH of the blood was 7.60 while the Na, K and Cl in the serum were respectively 150, 2,8 and 80 meq/L and total CO_2 40 mM/l. The faeces contained a high Cl concentration, while the acid urine pratically did not contain this anion.

The combination of a diarrhoea with an alkalosis led us to consider a congenital alkalosis with diarrhoea. In 1945 both Gamble and Darrow described this unusual combination for the first time under the above named title. This title includes the two essential symptoms and problems of this disease picture: the (chloride) diarrhoea and the (uncompensated) alkalosis.

Gamble postulated as a hypothesis an active intestinal excretion of chloride as a result of a disturbed cell metabolism. Darrow could not visualize this active chloride excretion and according to him the fundamental trouble lay in a specific „defect" of chloride resorption in the intestine.

The analysis of this contrary hypothesis was the framework of our investigation. To this end we made use of the classical methods of investigation such as balance studies of water and electrolytes. The fact that the patient was incontinent formed a problem in itself. After many experiments a receptaculum was chosen for the quantitative collection of urine and faeces. This made it necessary to immobilize the patient during the days of the balance determinations. The physical and psychic discomfort of such a procedure incited us to limit the number of balance periods and their duration.

For the measurements of the insensible water and electrolyte loss and for the calculation of the exchanges of water, Na and K ions between the extracellular (e.c.) and intracellular (i.c.) spaces, we have applied the usual methods.

Although the diarrhoea and the alkalosis are closely related to each other by their cellular and renal aspect, we shall discuss them seperately as much as possible.

We find it more probable that the diarrhoea is caused by an active excretion of chloride in the intestine than by a bad chloride resorption. It appears that with the administration of chlorides neither the type of cation nor the administration method of the salt has a clear influence on the chloride excretion in the faeces. Parenteral administration of NaCl and administration of KCl in increasing amount show that the volume of the faeces is dependent on the amount of chloride which the body wishes to eliminate. On the score of a few experiments the influence of carbo-anhydrase enzym seems probable in this chloride excretion. The confirmation of this possibility does, however, not yet mean a solution of the fundamental problem.

It appears that the intestine is the principal way via which the patient eliminates water, Na, K and Cl. This elimination is not a loss through a leakage but an excretion ruled by an abnormal electrolyte distribution in the e.c. and i.c. fluid.

From the balance studies it appears that under certain circumstances exchanges between the e.c. and i.c. spaces occur of Na for K ion and vice versa.

It is remarkable, that during these transfers pH do not run parallel and that even with a normal blood chloride and a normal alkali reserve an increased pH is found. The administration of KCl, as a logical means to combat alkalosis, has as a result both intestinal and cellular or respiratory reactions tending towards the alkalosis. No changes were observed in the respiratory frequency. This point deserves a closer analysis, if the determination of the respiratory volume is made possible by the patient's co-operation.

The study of the kidney function reveals a decrease of the glomerular filtration (inulin, urea clearance). This filtration appears variable. The variable nature of the glomerual filtration combined with a varying uremia, points more to a functional adaptation process than to a definite aquired anatomic lesion. A decreased „filtration load" can strongly decrease the loss of water and electrolytes as a compensation for the large losses in the faeces. This is mainly the case for the chloride, which usually only appears in the urine in a very small concentration (lower than 2 meq/L).

The tubular function (studied among other by phenol-red and para-amino-hippuric acid) seems rather normal. The strong reabsorption does not agree with the tendency of this organism to maintain the hypochloremia. According to Gamble „the kidney is unaware". This fact is indeed a „dissonant", but generally kidney reactions do not satisfy our desire for simple logic.

Summarizing it can be stated:

That congenital alkalosis with diarrhoea is probably a congenital fault in

the metabolism. The metabolic alkalosis is seen as an „obligatory" fault as a consequence of a disturbed cell metabolism which is not compensated. Such a compensation would demand a chronic hypoventilation which can possibly produce a danger for the oxygenation of the tissues. The specific pattern of the e.c. and i.c. mineral balance is maintained through the intestine which reactions are tempered by the kidney.

Two important problems remain:

1. Why does the intestine play such an specific role in the acid-base balance of patients with congenital alkalosis.

2. We call attention to a disturbed cell metabolism, but we cannot show the primary cause. The congenital character of this defect will make its solution difficult.

The prognose seems good.

Therapeutically the classical attempts to correct this metabolic alkalosis and the diarrhoea fail and are actually not indicated.

The quantity and nature of food can vary in ordinary life and the intestinal compensation demand a certain time of latency. For this reason it is safe to administer to these patients the most important electrolyte (Na, K and Cl) and to leave to them the difficult task to organize their own mineral balance with this material.

RÜCKBETRACHTUNG

Einige wichtige Punkte der Untersuchung wollen wir hier noch einmal betrachten und versuchen eine Schlussfolgerung aus dem Vorhergehenden zu ziehen.

Im Frühling 1953 wurde in die Universitäts-Kinderklinik zu Leiden ein Mädchen von zwei Jahren eingeliefert, da sie seit ihrer Geburt wässerige Diarrhoe hatte. Diese wurde schon 18 Monate auf einer anderen Kinderabteilung behandelt. Da dort die Diagnose versuchen und die Therapien, die gegen die üblichen Ursachen von Diarrhoe gerichtet waren, erfolglos blieben, wurde das Mädchen in die Kinderklinik zu Leiden überwiesen.

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurde gefunden, dasz sie sich in einem hypotrophischen Zustand befand und psychisch zurück geblieben war. Die Blut- und Serumanalysen ergaben eine nicht kompensierte metabolische Alkalose. Der pH des Blutes betrug nämlich 7.60 und in dem Serum wurden für das Na, K und Cl folgende Werte gefunden: 150, 2,8 und 80 maeq/L und für das totale CO_2 40 mM/l. Der Faeces enthielt viel Cl; in dem Urin wurde dieses Anion praktisch nicht gefunden.

Auf Grund der Kombination: Diarrhoe und Alkalose, stellten wir die Diagnose: congenitale Alkalose mit Diarrhoe. Sowohl Gamble als auch Darrow beschrieben in 1945 dieses Krankheitsbild unter dem obengenannten Titel. In diesem Namen werden die zwei essentiellen Symptome und damit die Probleme des Krankheitsbildes zusammengefasst. Nämlich die (chloride) Diarrhoe und die nicht kompensierte Alkalose. Gamble stellte die Hypothese auf, dasz es sich um eine aktive Darmexkretion von Chloriden als Folge eines gestörten Zellstoffwechsels handele. Darrow fand eine aktive Chlorideexkretion nicht sehr glaubhaft. Er meinte, dasz die Ursache in einem spezifischen „Defect" bei der Chlorideresorption in dem Darm liegt.

Wir haben beide Hypothesen näher untersucht. Dazu gebrauchten wir die üblichen Untersuchungsmethoden, so als Bilansstudien des Wassers und der Elektrolyten.

Die Inkontinität des Patienten bildete das erste Problem. Nach langem Experimentieren wurde ein Receptakulum konstruiert für das Ansammeln von Urin. Derer Gebrauch machte es notwendig das Kind während der Bilanztage zu immobilisieren.

Das physische und psychische Ungemach einer solchen Immobilisation zwang uns die Zahl der Bilanzperioden und ihre Dauer zu beschränken.

Zum Messen des insensibele Wasser- und Elektrolytenverlustes sowie

zum Berechnen des Austausches von Wasser, Na- und K-ionen von den extrazellulären (e.c.) und intrazellulären (i.c.) Räumen haben wir die üblichen Methoden gebraucht.

Obgleich die Diarrhoe und die Alkalose durch ihren zellulären und renalen Aspekt eng mit einander verbunden sind, wollen wir beide — soweit es möglich ist — getrennt besprechen. Wir finden es wahrscheinlicher, dasz diese Diarrhoe verursacht wird durch aktive Exkretion von Chloride im Darm als durch schlechte Chloridresorption. Es zeigt sich nämlich, dasz bei dem Verabreichen von Chloriden weder die Art des Kations noch der Weg, af dem das Salz verabreicht wird, einen deutlichen Einflusz auf die Chlorid-Exkretion mit dem Faeces haben. Gibt man entweder parenteral NaCl oder enteral KCl in steigenden Menge, dann findet man, dasz das Volumen des Faeces abhängt von der Menge Chlorid, die der Körper eliminieren will.

Es ist möglich, dasz das Enzym Carbo-anhydrase eine Rolle spielt bei dieser Chlorid-exkretion (vergleiche es mit der HCl-Formung in dem Magen).

Es zeigt sich, dasz der hauptsächliche Weg, auf welchem die Patient Wasser, Na und K verliert, der Darm is. Es handelt sich in dessen nicht um verluste von Wasser und Salz durch ein umkontrollierbaren „Leck" sonder die Exkretion wird abgestimmt durch ein spezifiken mineralischen Ausgleich der extra — und intracellulären Räumen. Jeder Versuch das mineralische gleichgewicht zu verändern, verursacht Darmreactionen, die in der Art von Diarrhoe auftreten.

Aus Bilanzstudien ergibt sich, dasz unter bestimmten Voraussetzungen ein Austausch von Na-Ionen und K-Ionen zwischen e.c. und i.c. Raumen stattfindet. Merkwürdig ist, dasz die Bewegungen des i.c. Na and des e.c. pH nicht deutlich parallel verlaufen. Weiter, dasz selbst bei einer normalen Chlorämie und Alkalireserve ein erhöhter pH gefunden wird. Das Verabreichen von KCl als logisches Mittel um die Alkalose zu bekämpfen, hat eine Darm und zellulare oder respiratorische Reaktion zu Folge, die die Alkalose fortdauern läszt. In der Schnellheit der Atmung wird keine Veranderung gefunden. Es lohnt sich diese Tatsache näher zu analysieren, wenn man sich wenigstens die Mitarbeit des Patienten versicheren kann, um das Atmungsvolumen zu bestimmen.

Bei dem Untersuchen der Nierenfunktion wurde eine Senkung der Glomerulusfiltration (Inuline-Ureumclearance) gefunden. Im übrigen war diese variierend. Diese wechselnde Grösze der Glomerulusfiltration, kombiniert mit einer variierenden Urämie, spricht mehr für einen funktionellen Adaptationsprozess als für eine für gut erworbene anatomische Läsion.

Ein verringertes „filtration load" kann die Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten stark herabsetzen als Kompensation für den groszen Verlust mit dem Fäces. Hauptsächlich geschieht dies mit dem Chlorid, das im allge-

meinen nur in einer sehr kleinen Konzentration im Urin vorkommt, (niedriger als 2 maeq/L). Die Tubulusfunktion (unter anderem Phenolrot und Para-amino-hippursäure) scheinen mehr oder weniger normal zu sein. Die starke Zurückresorption von Chlorid vereinigt sich nicht mit der Tendenz dieses Organismus, um eine Hypochlorämie aufrecht zu erhalten. Gamble spricht darum von einer „unbewuszten Niere". Diese Tatsache bewirkt eine Art Dissonanz. Die reaktione der Nieren sind übrigens oft mals unstimmig und entsprechen nicht unserem Wunsch der natürlichen Logik.

Zusammenfassend kann man feststellen:

Die kongenitale Alkalose mit Diarrhoe ist wahrscheinlich ein kongenitaler Fehler in dem Metabolismus. Die metabolische Alkalose musz man als ein „obligatorischer Fehler" sehen, der nicht kompensiert wird. Solch eine Kompenzation würde eine chronische Hypoventilation erfordern, die möglicherweise eine Gefahr für die Oxygenation des Gewebes verursachen würde. Die arteigene Zusammenstellung des extrazellulären und intrazellulären Mineralen-Gleichgewichtes wird aufrecht erhalten durch die chloride Diarrhoe.

Es bleiben zwei wichtige Probleme bestehen:

1. Warum spielt der Darm eine zo spezifische Rolle in dem Säuren — Basen — Gleichgewicht bei Patienten mit einer kongenitalen Alkalose.

2. Wir wiesen auf einen gestörten Zellmetabolismus hin. Wir sind jedoch nicht im Stande die primäre Ursache hierfür anzugeben. Die Tatsache, dasz es sich um einen kongenitalen Fehler handelt, macht die Lösung dieses Problems schwierig.

Die Prognose scheint günstig.

Therapeutisch versagten die üblichen Heilmittel der Alkalose und der Diarhoe und diese Mittel sind daher in diesem Falle nicht anwendbar. Das Zuführen und die Eigenschaften der Ernährung variieren ständig im Leben und die Darmkompensation verlangt eine gewisse Ruhezeit. Aus diesem Grunde ist es ratsam, dem Patienten die wichtigsten Elektrolyte Na, Cl und K zu geben, und man soll es ihm selbst überlassen, für den mineralischen Ausgleich mit diesen Mitteln Sorge zu tragen.

COMMENTAIRES

Nous allons rappeler quelques traits saillants de cette étude et essayer d'en dégager une conclusion, basée sur les faits et hypothèses exposés tour au long des chaptires.

La fillette fut admise à la clinique à l'âge de 2 ans, après un séjour de 18 mois dans un autre service pédiatrique où l'on traita en vain une diarrhée rebelle dès la naissance. L'échec des diagnostics et des traitements classiques des diarrhées infantiles fut le motif pour lequel elle nous fut adressée, dans un état hypotrophique, retardée psychiquement et mentalement.

Notre but initial fut de trouver le diagnostic exact. L'analyse du sang révéla une alcalose métabolique extrême, non compensée. A l'admission, le pH du sang était de 7.60, la réserve alcaline, la natriémie, la kaliémie et chlorémie respectivement de 40 mM, 150 meq, 2.8 meq et 80 meq par litre. L'association d'une diarrhée et d'une alcalose nous mit sur la bonne voie du diagnostic.

Gamble et Darrow ont décrit séparément en 1945 sous le nom d'alcalose congénitale avec diarrhée le cas de patients présentant cette association insolite. Cette dénomination descriptive résume les traits essentiels de la maladie et en expose les deux grands problèmes.

Gamble émit l'hypothèse d'une excrétion active du Cl, suite à un trouble métabolique intrinsèque et généralisé des cellules.

Darrow pouvait difficilement „visualiser" cette hypothèse et pour lui le trouble fondamental réside dans une défectuosité particulière de l'absorption intestinale du Cl.

L'analyse de ces hypothèses contradictoires fut le fil conducteur de notre travail. Nos moyens d'étude, tels les bilans d'eau et d'électrolytes sont d'usage courant. L'incontinence de notre patiente nous posa un problème technique difficile à résoudre. Nous avons adopté finalement un réceptacle en matière plastique dont l'emploi impose l'immobilisation de la patiente. L'inconfort physique et psychique d'une telle immobilisation nous incita à réduire la durée et le nombre des bilans. Nous avons utilisé des procédés classiques pour la mesure des pertes insensibles d'eau et d'électrolytes et pour le calcul des transferts d'eau, de Na et K entre les compartiments i.c. et e.c. Le premier est dérivé du bilan d'eau théorique, le deuxième basé sur l'espace chlore. Ils furent décrits en détail au chapitre II et discutés au chapitre IV.

Nous avons abordé ensuite les deux problèmes, la diarrhée et l'alcalose avec son aspect cellulaire et rénal. En fait, cette subdivision est artificielle, mais commode pour l'exposition des faits.

La diarrhée ne nous semble pas due à une absorption défectueuse du Cl et de l'eau, mais liée plutôt à l'excrétion intestinale du Cl. Ni le cation associé au Cl ni la voie d'administration semblent influencer cette excrétion. L'effet de l'injection de doses croissantes de NaCl par voie parentérale et de KCl par voie entérale suggère que le volume des selles est fonction de la quantité de Cl à éliminer. L'intervention de l'anhydrase carbonique sur cette excrétion chlorée est probable, mais la confirmation de ce mécanisme d'excrétion, comparable à la formation de HCl dans l'estomac, ne résoudra pas le problème pathogénique fondamental.

Cet organisme semble éliminer le Na, K, Cl et l'eau principalement par voie intestinale. Cette élimination n'est cependant pas le fait d'une fuite mais semble être une excrétion active gouvernée par un équilibre minéral i.c. et e.c. spécifique. Toute tentative de modifier son équilibre minéral est contrecarrée par des réactions intestinales parfois impressionnantes sous forme de diarrhée.

Les transferts inverses et parfois importants de Na et de K entre les deux secteurs suggèrent une altération du rapport Na/K i.c. De façon remarquable les mouvements du Na i.c. et du pH e.c. ne sont pas parallèles et le pH e.c. élevé persiste même lors d'une chlorémie et réserve alcaline normales. La tentative de correction avec le KCl, sel dont l'emploi est logique dans le traitement de l'alcalose, entraîne non seulement une réaction intestinale, mais également cellulaire, ou respiratoire dans le sens de l'alcalose. Nous n'avons jamais pu noter un changement significatif de la fréquence respiratoire au cours de ces épreuves. Mais ce point mérite une étude ultérieure, lorsque la collaboration de la patiente nous permettra de mesurer exactement le volume respiratoire.

L'étude de la fonction rénale nous indique une diminution variable de la filtration glomérulaire, constatée parfois au cours de diarrhées chroniques et souvent lors de déplétions potassiques. Les fonction tubulaires semblent intactes. L'allure variable et non progressive de cette diminution de la filtration glomérulaire et de l'urémie plaide plutôt pour une adaptation fonctionnelle que pour une lésion anatomique définitive du rein.

Elle favorise notamment la réabsorption d'eau et d'électrolytes par diminution du „filtration load" et atténue les pertes intestinales, principalement du Cl, lors d'apports insuffisants de Cl et d'autres électrolytes.

Cette réabsorption très active du Cl est cependant en opposition avec la tendance de cet organisme à maintenir une hypochlorémie. Gamble caractérise la situation par les mots „of this the kidney is unaware". Ce fait est en quelque sorte une note dissonnante. Les réactions rénales sont d'ailleurs souvent discordantes et ne répondent pas à nos désirs de logique simple.

En conclusion, l'A.C.D. constitue probablement une "erreur congénitale

du métabolisme". L'alcalose c.c. est considérée comme une faute obligatoire, non compensée, suite à un trouble du métabolisme cellulaire. La compensation nécessiterait d'ailleurs une hypoventilation dangereuse peut-être pour l'oxygénation des tissus.

Cet état d'équilibre semble être maintenu, comme on le voit parfois en expérimentation animale, par l'intestin, dont les réactions semblent être tempérées par le rein.

Deux problèmes importants restent encore:

1. Pourquoi l'intestin et non le rein joue-t-il ce rôle spécifique et spectaculaire dans l'équilibre acido-basique des patients atteints d'A.G.D. L'expérimentation animale pourra peut-être résoudre ce problème.

2. Nous indiquons un trouble cellulaire, mais n'identifions pas la cause primaire de celui-ci. Sa nature congénitale rend la solution de ce deuxième problème très difficile.

Le pronostic semble favorable.

Au point de vue thérapeutique, les moyens de correction classiques de l'alcalose et de la diarrhée échouent et les tentatives dans ce sens ne sont pas indiquées actuellement. L'apport et la nature des aliments varient dans la vie courante et la compensation intestinale demande un certain temps de latence. Pour ce motif il est prudent de donner à ces patients les principaux électrolytes (Na, Cl et K) et il faut leur laisser le soin d'organiser eux-mêmes leur équilibre minéral avec ce matériel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Annis D., Alexander M. K.: Differential absorption of electrolytes from the large bowel. Lancet 1952, *263*, 603.
2. Ariel I. M.: Chloridorrhea Arch. Surg. 1954, *68*, 105.
3. Axelrod D. R., Pitts R. F.: The relationship of plasma pH and anion pattern to mercurial diuresis. J. clin. Invest. 1952, *31*, 171.
4. Barnett H. L.: Perley A. M., McGinnis H. G.: Renal Physiology in infants and children. Proc. Soc. exp. Biol. 1942, *49*, 90.
5. Barnett H. L., Vesterdal J.: The physiologic and clinical significance of immaturity of kidney function in young infants. J. of Pediat. 1953 *42*, 99.
6. Berger E. Y., Steele J. M., Horner H. A., Quinn G. P.: Suppression of sodium excretion by the colon in congestive heart failure and cirrhosis of the liver demonstrated by the use of cation exchange resins. J. clin. Invest. 1952, *31*, 451.
7. Bergstrom W. H.: Bone as a sodium and potassium reservoir. J. clin. Invest. 1952 *32*, 617.
8. Berliner R. W.: Renal regulation of water and electrolytes Amer. J. Med. 1950, *9*, 541.
9. Berliner R. W., Kennedy T. J., Orloff J.: The relationship between potassium excretion and urine acidification. The Kidney. J. et A. Churchill London (1954).
10. Black D. A. K., Milne M. D.: Experimental potassium depletion in man. Clin. Sci. 1952, *11*, 397.
11. Black D. A. K.: Body fluid depletion. Lancet 1953, 264, 353.
12. Baldwin D. S., Schreiner G. E., Breed E. S., Wesson L. G., Maxwell M. H.: Depression of apparent P A H extraction ratio by glucose J. clin. Invest. 1950, *29*, 614.
13. Borst J. G. G., de Vries L. A.: The three types of natural diuresis. Lancet 1950, 159, I.
14. Brakaw A.: Renal hypertrophia and polydipsia in potassium deficient rats. Amer. J. Physiol. 1953, *172*, 333.
15. Briggs A. P.: A modification of the Bell-Doisy phosphate method. J. biol. Chem. 1924, *59*, 255.
16. Broch O. J.: Low potassium alkalosis with acid urine in ulcerative colitis. Scandi., J. clin. Lab. Invest. 1950, *2*, 113.
17. Brod J., Sirota J. H.: Emotional stress and renal function in the rabbit. Amer. J. Physiol. 1949, *157*, 31.
18. Brodsky W. A., Rehm W. S., McIntosh B. J., Osmotic equilibria of tissues. J. clin. Invest. 1953, *32*, 556.
19. Brodsky W. A., Graubarth H. N., Mechanism of mercurial diuresis in hydropenic dogs. Amer. J. Physiol. 1953, *172*, 67.
20. Brun C., Hilden T., Raaschou F., The significance of the difference in systematic and venous plasma concentrations in renal clearance methods. J. Clin. invest. 1949, *28*, 144.
21. Bühler C., Hetzer H.: Kleinkindertest. J. H. Barth, Leipzig, 1932.
22. Burch G. E., Ray C. T., Threefoot S. A.: Some theoretic considerations of electrolyte space measured by the tracer method in intact man. J. Lab. clin. Med. 1953, *42*, 34.
23. Burnett C. H., Burrows B. A., Commons R. C.: Studies of Alkalosis. J. clin. Invest. 1950, *29*, 169.
24. Burnett C. H., Burrows B. A., Commons R. C., Towery B. T., Studies of alkalosis. J. clin. Invest. 1950, *29*, 175.
25. Calcagno P. L., Rubin M. I.: Effect of dehydratation on renal function. Ped. 1951, *7* 328.
26. Camerer W., Söldner: Die chemische Zusammensetzung der Neugeboren. Ztschr. f. Biol. 1900, *39*, 173; 1900, *40*, 529; 1902, *43*, 1.

27. Cannon P. R., Frazier L., Hughes R. H.: Influence of potassium on tissue protein synthesis. Metabolism 1952, *1* 49.
28. Capps J. N., Wiggins W. S., Axelrod D. R., Pitts R. F.: The effect of mercurial Diuretics on the excretion of water. Circulation. 1952, *6*, 82.
29. Cardozo R. H., Edelman I.S.: The volume of distribution of natrium thiocyanate as a mesure of the extracellular fluid space .J. clin. Invest. 1952, *31*, 280.
30. Cheek D. B.: Observation on total body chloride. Pediatris 1954, *14*, 5.
31. Cohen E. M.: Mechanism of action of mercurial diuretics. Acta physiologica et pharmacologica neerlandica. 1953, *3*, 45, 59.
32. Conn J. W.: The electrolyte content of thermal sweat as an index of adrenal cortical function. J. clin. Invest. 1948, *28*, 529.
33. Cooke R. E., Pratt E. L., Darrow D. C.: The metabolic response of infants to heat stress. Yale J. Biol. Med. 1950, *22*, 227.
34. Cooke R. E., Coughlin F. R., Segar W. E., Muscle composition in respiratory acidosis. J. clin. Invest. 1951 30 1006.
35. Cooke R. E., Segar W. E., Cheek D. B., Coville F. E., Darrow D. C., The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. J. clin. Invest. 1952, *31*, 798.
36. Cooke R. E., Segar W. E., Reed C., Etzwiler D. D., Vita, M., Darrow D. C., Brusilow S.: The role of potassium in the prevention of alkalosis. Amer. J. Med. 1954, *17*, 180.
37. Cort J. H.: The renal response to extrarenal depletion of the blood volume. J. Physiol. (Lond.) 1952, *116*, 307, 319.
38. Cotlove E., Holliday M. A., Schwartz R., Wallace W. M.: Effects of electrolyte depletion and acid base disturbance on muscle cations Amer. J. Physiol. 1951, *167*, 665.
39. Cotlove E.: Inuline and chloride space in muscle. Fed. Proc. 1952, *11*, 28.
40. Crawford B., Ludemann H.: Renal response to intravenous injection of Natrium Chloride solutions in man. J. clin. Invest. 1951, *30*, 1456.
41. D'Agostino A., Loadbetter W. F., Schwartz W. B.: Alterations in the ionic composition of isotonic saline solution instilled into the colon. J. clin. Invest. 1953, *32*, 444.
42. Danowski T. S., Elkinton J. R., Burrows B. A., Winkler A. W., Exchanges of sodium and potassium in familial periodic paralysis. J. clin. Invest. 1948, *27*, 65.
43. Darrow D. C., Yannet H.: The changes in the distribuation of body water accompanying increase and decrease in extracellular electrolyte. J. clin. Invest. 1935, *24*, 266.
44. Darrow D. C., Sarason E. L., Some effects of low atmospheric pressure on rats. J. clin. Invest. 1944, *23*, 11.
45. Darrow D. C.: Congenital alkalosis with diarrhea. J. Pediat. 1945, *26*, 519.
46. Darrow D. C.: Changes in muscle composition in alkalosis. J. clin. Invest. 1946, *25*, 324.
47. Darrow D. C., Schwartz R., Iannucci J. F., Coville W. F.: The relation of serum bicarbonate concentration to muscle composition. J. clin. Invest. 1948, *27*, 198.
48. Darrow D. C.: Disturbances in electrolyte metabolisme in man and their management. Bull. N. Y. Acad. Med. 1948, *24*, 147.
49. Darrow D. C.: Disturbances of water and electrolytes in infantile diarrhea. Ped. 1949, *3*, 129.
50. Darrow D. C., Pratt E. L.: Fluid therapy. J.A.M.A. 1950, *143*, 365, 432.
51. Darrow D. C., Cooke R. E., Coville F. E.: Kidney electrolyte in rats with alkalosis associated with K deficiency. Amer. J. Phys. 1953, *172*, 55.
52. Darrow D. C., Communication personnelle, 1954.
53. Darling R. C.: Sweat studies. Some factors regulating composition and formation of sweat. Arch. Phys. Med. 1948, *29*, 150.
54. Darling R. C., di Sant Agnese P. A., Perera G. A., Andersen D. H.: Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas. Amer. J. Med. Sci. 1953, *225*, 67.
55. Davies D. F., Shock N. W.: Age change in renal function, J. clin. Invest. 1950, *29*, 496.
56. Davies D. F., Shock N. W.: The variability of measurement of inulin and diodrast test of kidney function. J. clin. Invest. 1950, *29*, 491.
57. Deane N., Schreiner G. E., Robertson J. S.: The velocity of distribution of sucrose between plasma and interstitial fluid. J. clin. Invest. 1951, *30*, 1462.

58. Deane N., Ziff M., Smith H. W.: The distribution of total body chloride in man. J. clin. Invest. 1952, *31*, 200.
59. de Beer E. J., Johnston C. G., Wilson D. W.: The composition of intestinal secretions. J. biol. Chem. 1935, *108*, 113.
60. Debré R., Royer P., Lestradet H., Nahum M., Coorbel L. : Alcalose métabolique avec hypokaliémie et cétose infantile. Communications au XIVè Congrès de pédiatres de langue française. 1953, 104.
61. Dole V. P., Stall B. G., Schwartz I. L.: Methods for local induction and quantitative analysis of human sweat. Proc. Soc. exp. Biol. 1951, *77*, 412.
62. Dorman P. J., Sullivan W. J., Pitts R. F.: The renal response to acute respiratory acidosis. J. clin. Invest. 1954, *33*, 82.
63. Dunning M. F., Steele J. M., Berger E. Y.: Measurement of total body chloride. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 1951, *77*, 854.
64. Earle D. P.: Introduction to the study of renal function. Amer. J. Med. 1950, *9*, 78.
65. Edelman I. S., James A. H., Baden H., Moore F. D.: Electrolyte composition of bone and the penetration of radiosodium and deuterium oxide into dog and human bone. J. clin. Invest. 1954, *33*, 122.
66. Edmunds M. E.: Technical problems in metabolic investigations in childhood. Arch. Dis. Childh. 1950, *25*, 254.
67. Eggleton M. G., Habib, Y. A.: Excretion of PAH by the kidney of the cat. J. Physiol. 1950, *110*, 458.
68. Eliel L. P., Pearson O. H., White F. C.: Postoperative potassium deficit and metabolic alkalosis. J. clin. Invest. 1952, *31*, 419.
69. Elkinton J. R., Winkler A. W.: Tranfers of intracellular potassium in experimental dehydratation. J. clin. Invest. 1944, *23*, 93.
70. Elkinton J. R., Squires R. D., Crosley A. P.: Intracellular cation exchange in metabolic alkalosis. J. clin. Invest. 1951, *30*, 369.
71. Ely R. S., Sutow W .W.: Growth of thiocyanate space in infancy and childhood. Pediatrics 1952, *10*, 115.
72. Fanconi G.: Zur Lokalisation des Störungen chemischer Regulationen. Helv. Poed. Acta. 1952, *7*, 309.
73. Finkenstaedt J. T., 'O Meara M. P., Mewill J. P.: Observation on the volume of distribution of inulin in anuric subjects. J. clin. Invest. 1953, *32*, 209.
74. Feyel P., Vieillefosse R.: Sur les relations entre les teneurs en chlore et en uréa sanguine et les images de fonctionnement rénal chez le rat. C. R. Soc. Biol. Paris 1938, *127*, 72.
75. Forbes G. B., Perley A.: Estimation of total body sodium by isotopic dilution J. clin. Invest. 1951, *30*, 566.
76. Forfar J. O.: A method of collecting total excreta in infants. Arch. Dis. Childh. 1950, *25*, 260.
77. Fox J. C., Slowody L. B.: Tissue changes in the nephrotic syndrom. Pediatrics 1951, *7*, 186.
78. Frenkel M.: Kalium depletie en hypokaliaemie. Diss. Amsterdam 1953.
79. Friedberg C. K., Halpern M., Taymor R.: The effect of i.v. administered 6063, the carbonic anhydrase inhibitor on fluid and electrolytes in normal subjects and patients with congestive heart failure. J. clin. Invest. 1952, *31*, 1074.
80. Friederiszick F. K.: Nieren clearance Untersuchungen im Kinderalter. Bibliotheca Paediatrica Fasc. 57. S. Karger, Basel 1954.
81. Fuhrman F. A.: Glycogene, glucose tolerance and tissue metabolism in potassium deficient rats. Amer. J. Physiol. 1951, *167*, 314.
82. Gamble J. L.: Carbonic acid and bicarbonate in urine. J. biol. Chem. 1922, *51*, 295.
83. Gamble J. L., Ross G. S., Tisdall F. F.: The metabolism of fixed base during fasting. J. biol. Chem. 1923, *57*, 633.
84. Gamble J. L., Blackfan K. D., Hamilton B.: A study of the diuretic action of acid producing salts. J. clin. Invest. 1924, *I*, 359.

85. Gamble J. L., Ross S. G.: The factors of dehydratation following pyloric obstruction. J. clin. Invest. 1925, *I*, 403.
86. Gamble J. L., Fahey K. R., Appleton J. E., Mac Lachlan E. A.: Congenital alkalosis with diarrhea. J. Pediat. 1945, 26, 509.
87. Gamble J. L.: Effects large loads of electrolytes. Pediatrics 1951, *7*, 305.
88. Gamble J. L., Robertson J. S., Hannigan C. A., Foster C. G., Fatt L. E.: Chloride, bromide sodium and sucrose spaces in man. J. clin. Invest. 1953, *32*, 483.
89. Gamble J. L.: Communication personnelle.
90. Gamble J. L.: Chemical Anatomy, physiology and pathology of extra cellular fluid. Harvard University Press. Cambridge Mass. 1955.
91. Gardner L. I., Mac Lachlan E. A., Terry M. L., Mc Arthur J. W., Butler A. M.: Chloride diarrhea and systematic alkalosis in potassium deficiency. Fed. Proceed. 1949, *8*, 201.
92. Gardner L., Talbot N. B., Cook C. D., Berman H., The effect of potassium deficiency on carbohydrate metabolism. J. Lab. Clin. Med. 1950, *35*, 592.
93. Gardner L., Mac Lachlan E. A., Berman H.: Effect of potassium deficiency on carbon dioxide, cation, and phosphate content of muscle. J. Gen. Physiol. 1952, *36*, 153.
94. Gaudino M., Levitt M. F.: Inuline space as a measure of extracellular fluid. Amer. J. Physiol. 1949, *157*, 387.
95. Gazes P. C., Richardson J. A., Cotten M. de V.: Effects of potassium chloride on the intestinal motility in human beings and dogs. J. Lab. clin. Med. 1951, *37*, 902.
96. Goldstein M. S., Henry L., Huddlestun B.: Action of insulin on transfer of sugars across cell barriers. Amer. J. Physiol. 1953, *173*, 207.
97. Gordon H. H., Mc Namara H., Benjamin H. R.: Response of young infants to ingestion of ammonium chloride. Pediatrics 1948, *2*, 290.
98. Gorter E., Grendel F.: Die Eiweiss Ausbreitung als Methode zur Bestimmung von Serumalbumin und Serumglobulin. Bioch. Z. 1928, *207*, 391.
99. Grace W. J., Barr D. P., Complications of alkalosis. Amer. J. Med. 1948, *4*, 331.
100. Greulich W. W., Pyle S. I., Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford Univeristy Press. Calif. 1950.
101. Grossman J., Weston R. E., Edelman I. S., Leiter L.: Studies on thiomerin. Circulation. 1950, *I*, 508.
102. Grossman J., Weston R. E., Lehman R. A., Halperin J. R., Ullman T. D., Leiter L.: Urinary and fecal excretion of Hg in man following administration of mercurial diureties. J. clin. Invest. 1951, *30*, 1208.
103. Hallman N., Kauhtio J.: Thiocyanate space and mineral concentration of erythrocytes in severe infantile gastro-enteritis. Acta Paed. 1950, *39*, 346.
104. Hamburger J., Ryckewaert A.: Nouveaux procédés d'exploration fontionnelle du rein. Flammarion Paris 1949.
105. Hamburger J.: The syndrom of cellular hyperhydration. Acta Med. Scand. 1953, *146*, 47.
106. Hamburger J., Mathé G., Métabolisme de l'eau. Flammarion. Paris 1954.
107. Hansen, F., Holiday M., Stapleton T., Wallace W. M.: Total body water in children. Pediatrics 1951, *7*, 321.
108. Hastings A. B., Eichelberger L.: The exchange of salt and water between muscle and blood. J. biol. Chem. 1936, *117*, 73.
109. Henderson L. J., Palmer W. W.: On the several factors of acid excretion. J. biol. Chem. 1914, *17*, 305.
110. Henrikson W. H.: Effect of potassium deficiency on gastro-intestinal mobility in rats. Amer. J. Physiol. 1951, *164*, 263.
111. Heppel L. A.: Electrolytes of muscle and liver in potassium depleted rats. Amer. J. Physiol. 1939, *127*, 385.
112. Herrin R. C.: Chemical changes in blood and intestinal juice produced by the loss of intestinal juice. J. biol. Chem. 1935, *108*, 547.
113. Hills A. G., Chalmers T. M., Webster G. D., Rosenthal D.: Adrenal cortical regulation of the distribution of water and electrolytes in the human body. J. clin. Invest. 1953, *32*, 1236

114. Hilton J. G., Kalinsky H.: Potentiation of diuretic action of mercurhydrin by ammonium chloride. J. clin. Invest. 1951, *30*, 1105.
115. Hodgkin A. L., Huxley A. F.: Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of boligo. J. Physiol. 1952, *116*, 449.
116. Holliday M. A.: Factors controlling urinary cation excretion in chloride deficiency. J. clin. Invest. 1953, *32*, 575.
117. Holt L. E., Courtney A. M., Fales H. L.: The chemical composition of diarrheal as compared with normal stools in infants. Am. J. Dis. Childh. 1915, *9*, 213.
118. Holtz A. H.: Rechtstreekse titratie van Calcium in bloedserum. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1951, *95*, 2420.
119. Homburger F., Bonner C. D., Fishman W. H.: Questionable significance of the ratios of P, N, S with reference to metabolic studies in man. Metabolism. 1952, *I*, 435.
120. Job V., Swanson W. W.: Mineral growth in human fetus. Am. J. Dis. Childh. 1934, *47*, 302.
121. Kaloud H., Hinrichs R., Brauchbarkeit und Ergebnisse der Clearance Untersuchung im Kinderalter. An. Paediatric. 1952, *179*, 278.
122. Katcher A. L., Levitt M. F., Sweet A. Y., Hodes H. L.: Alterations of fluid and electrolyte distribution and renal function in diarrhea of infancy. J. clin. Invest. 1953, *32*, 1013.
123. Kelsey W. M., Salen W.: Congenital alkalosis with diarrhea. Am. J. Dis Childh. 1954, *33*, 344.
124. Keye J. D.: Death in potassium deficiency. Circulation 1952, *5*, 5.
125. Korenberg M.: Electrolyte disturbance in uretero-colostomy. J. urology. 1951, *66*, 686
126. Kornberg A., Endicott K. M., Potassium deficiency in the rat. Amer. J. Physiol. 1946, *145*, 291.
127. Kruhöffer P.: Inulin as an indicator for the extracellular space. Acta Physiol. Scand. 1946, *2*, 16.
128. Last J. H., Jones R. A., McDonald G. O., Bond E.E.: Failure to quantitatively account for infused inulin in human subjects. Fed. Proc. 1952, *11*, 367.
129. Leaf A., Counter W. T., Newburgh L. H., Some effects of variation in sodium intake and of different sodium salts in normal subjects. J. clin. Invest. 1949, *28*, 1082.
130. Leaf A., Newburgh L. H., Significance of the body fluids in clinical medicine. C. C. Thomas Springfield. Illin. 1955.
131. Lehman R. A.: Further studies on the acute toxicity of mercurial diuretics. Proc. Soc. Exp. Biol. 1947, *64*, 4.
132. Leslie A., Levin M. H., Sweat test simplified for clinical use. Amer. J. Med. 1950, *8*, 823.
133. Levitt M. F., Turner L. B.: Role of bone, connective tissue and muscle electrolytes in the maintenance of extracellular composition. J. clin. Invest. 1953, *32*, 583.
134. Liddle G. W., Bennett L. L., Forsham P. H.: The prevention of ACTH induced sodium retention by the use of potassium salts. J. clin. Invest. 1953, *32*, 1197.
135. Locke W., Talbot N. B., Jones H. S., Worcester J.: Studies on the combined use of the measurements of sweat electrolytes composition and rate of sweating as an index of adrenal cortical activity. J. clin. Invest. 1953, *32*, 325.
136. Mach R., Sciclounoff F.: L'hyperchlorémie provoquée. Presse. Med. 1936, 431.
137. Macy I. C.: Nutrition and chemical growth. C. C. Thomas Springfield Illin. 1942.
138. Magida M. G., Roberts K. E.: Electrocardiographic alteration produced by increase in plasma pH, bicarbonate sodium compared with those with a decrease in potassium. Circulation Research, 1953, *1*, 214.
139. Manery J. F., Danielson I. S., Hastings A. B,: Connective tissue electrolytes. J. biol. Chem. 1938, *124*, 359.
140. Manery J. F., Hastings A. B.: The distribution of electrolytes in the mammalian tissues. J. biol. Chem. 1938, *127*, 657.
141. Mattar G., Barnett A. L., McNamara H., Lauson H. D.: Measurement of glomerular filtation rate in children with kidney disease. J. clin. Invest. 1952, *31*, 938.
142. McCance R. A., Widdowson E. M.: The secretion of urine in man during experimental salt deficiency. J. Physiol. 1937, *91*, 222.
143. McCance R. A., Young W. F.: The secretion of urine during dehydratation and rehydratation. J. Physiol. 1944, *102*, 415.

144. McGee L. C., Hastings A. B.: The carbon dioxide tension and acid base balance of jejunal secretion in man. J. biol. Chem. 1942, *142*, 893.
145. McQuarrie I., Johnson R. M., Ziegler M. R.: Plasma electrolyte disturbance in a patient with hypercoicoadrenal syndrome contrasted with that found in Addison's disease Endocrinology. 1937, *21*, 762.
146. Mokotoff R., Ross G., Leiter L.: The electrolyte content of skeletal muscle in congestive heart failure. A comparison of the results with inuline and chloride as reference standard for extracellular water. J. clin. Invest. 1952, *31*, 291.
147. Mudge G. H., Vislocky K.: Electrolyte changes in human striated muscle in acidosis and alkalosis. J. clin. Invest. 1949, *28*, 482.
148. Mudge G. H., Foulk J., Gilman A.: Renal secretion of potassium in the dog during cellular dehydration. Amer. J. Physiol. 1950, *161*, 159.
149. Mudge G. H.: Electrolyte and water metabolism of rabbit kidney slices. Effect of metabolic inhibitors. Amer. J. Physiol. 1951, *167*, 206.
150. Muntwyler E., Griffin G. E., Samuelsen G. S., Griffith L. E.: The relation of the electrolyte composition of plasma and skeletal muscle. J. biol. Chem. 1950, *185*, 525.
151. Muntwyler E., Griffin G. E.: Creatinine clearance in normal and potassium deficients rats. Amer. J. Physiol. 1953, *173*, 145.
152. Nichols G., Nichols N., Weil W. B., Wallace W. M.: The direct measurement of the extracellular phase of tissues. J. clin. Invest. 1953, *32*, 1299.
153. Opie E. L.: The movement of water in tissues removed from the body. J. exp. Med. 1949, *89*, 185.
154. Orloff J., Kennedy T. J., Berliner R. W.: The effect of potassium in nephrectomized rasts with hypokaliemic alkalosis. J. clin. Invest. 1953, *32*, 538.
155. Overman R. R.: Permeability alterations in disease. J. Lab. clin. Med. 1946, *31*, 1170.
156. Pace N., Rathbun E.: The body water and chemically combined nitrogen content in relation to fat content. J. biol. Chem. 1945, *158*, 685.
157. Pfeiffer J. B., Wolff H. R.: Studies in renal circulation during periods of life stress and accompanying emotional reactions. J. clin. Invest. 1950, *29*, 1227.
158. Perkins J. G., Peters A. B., Riley J. A.: Renal and cardiac lesions in K deficiency due to chronic diarrhea. Amer. J. Med. 1950, *8*, 115.
159. Peters H. C., Visscher M. B.: On the mechanism of active absorption from the intestine. J. cell comp. Physiol. 1939, *13*, 51.
160. Pitts R. F., Lotspeich W. D., Schlies W. H., Ayer J. L.: Nature of mechanism for acidifying the urine. J. clin. Invest. 1948, *27*, 48.
161. Pitts R. F., Duggan J. J.: The relation between glomerular filtration rate, proximal tubular absorption of sodium and diuretic efficiency of mercurials. J. clin. Invest. 1950, *29*, 372.
162. Pitts R. F., Sullivan E. J., Dorman P. J.: Regulation of the contents of bicarbonate bound base in body fluids. The Kidney (Ciba Symposium) J. and A. Churchill, London 1954.
163. Plattner H. C.: Le métabolisme du potassium. Masson Paris 1954.
164. Prader A. Communication au symposium sur les électrolytes. Zürich 1954.
165. Rathbun E. N., Pace N.: Determination of total body fat by means of the body specific gravity. J. biol. Chem. 1945, *158*, 667.
166. Ray C. T., Threefoot S. A., Burch G. E.: Studies on the exretion of chloride by man with and without congestive heart failure, using long life radiochloride Cl^{36}. J. Lab. clin. Med. 1954, *44*, 663.
167. Rector F. C., Seldin D. W., Copenhaven J. H., The mechanism of ammonia excretion during ammonium chloride acidosis. J. clin. Invest. 1955, *34*, 20.
168. Reifenstein E., Albright F., Wells S.: The accumulation, interpretation and presentation of data perteining metabolic balances, notably those of Ca, P and N. J. clin. endocrinol. 1945, *5*, 367.
169. Reinberg A., Stolkowski J.: Inhibition de l'entrée du radiopotassium dans les cellules en présence de désoxycorticostérone. Annales 1952, *13*, 182 et 599.

170. Relman A. S., Etsten B., Schwartz W. B.: The regulation of renal bicarbonate reabsorption by plasma carbone dioxide tension. J. clin. Invest. 1953, *32*, 972.
171. Roberts K. E., Magida M.: Electrocardiographic alterations produced by a decrease in plasma pH, bicarbonate, sodium compared with those produced by potassium elevation. Circulation research 1953, *1*, 266.
172. Robinson C. S.: The hydrogen ion concentration of the contents of the small intestine. J. biol. Chem. 1935, *108*, 403.
173. Robinson J. R.: Osmoregulation in surviving slices from the kidneys of adult rats. Proc. Roy. Soc. London 1950, *137*, 378.
174. Robinson J. R.: Renal acid base control and cells physiology. The Kidney (Ciba Symposium) J. and A. Churchill London 1954.
175. Rosenbaum J. D., Ferguson B. C., Davids R. K., Rossmeisl E. S.: The influence of cortisone upon the diurnal rythm of renal excretory function. J. clin. Invest. 1952, *31*, 507.
176. Rosenbaum J. D., Nelson W. P., Strauss M. B., Davis R. K.: Variation of the diuretic response to ingested water related to the renal excretion of solutes. J. clin. Invest. 1953, *32*, 394.
177. Rosenblum A. H., Rosenblum P.: Gastro-intestinal allergy in infancy. Ped. 1952, *3*, 311.
178. Royer P.: Communication au symposium sur les électrolytes. Zürich 1954.
179. Rubin M. I., Bruck E., Rapoport M.: Maturation of renal function in childhood, clearance studies. J. clin. Invest. 1949, *28*, 1144.
180. Russell R. A., Nasset E. S.: Influence of the thyroid gland on jejunal secretions in the dog. Amer. J. Physiol. 1953 *72* 100.
181. Sacrez R., Beyer P., Fontaine P.: Sténose du pylore et hypokaliémie. Pédiatrie Lyon 1953, *8*, 1.
182. Sanderson P. H.: Renal failure following abdominal catastrophe and alkalose. Clin. Sci. 1946, 207.
183. Sanderson P. H.: Renal response to massive alkali loading in the human subject. The Kidney (Ciba Symposium) J. and A. Churchill London 1954.
184. Sartorius S. W., Roemelt J. C., Pitts R. F.: Renal compensation in ammonium chloride acidosis. J. clin. Invest. 1949, *28*, 423.
185. Schachter D., Freinkel N.: Self depression of TmPAH in the dog at high plasma PAH levels and its reversibility by acetate. Amer. J. Physiol. 1951, *167*, 531.
186. Schwartz W. B., Wallace W. H.: Electrolyte equilibrium during mercurial diuresis. J. clin. Invest. 1951, *30*, 1089.
187. Schwartz W. B., Relman A. S.: Metabolic and renal studies in chronic potassium depletion resulting from overuse of laxatives. J. clin. Invest. 1953, *32*, 258.
188. Schwartz R., Cohen J., Wallace W. M.: Tissue electrolyte changes of the whole body muscle, erythrocyt and plasma of rats on a potassium deficient diet. Amer. J. Physiol. 1953, *172*, 1.
189. Schwartz W. B., Levine H. D., Relman A. S.: The electrocardiogram in potassium depletion. Amer. J. Med. 1954, *16*, 395.
190. Schwartz W. B., Jenson R. L., Relman A. S.: The disposition of acid administered to sodium depleted subjects. J. clin. Invest. 1954, *33*, 587.
191. Sirotto J. H., Baldwin D.: Diurnal variations of renal function in man. J. clin Invest 1950, *29*, 187.
192. Smith H. W.: The Kidney Oxford University Press N.Y. 1951.
193. Stanbury S. W., Thomson A. E.: Diurnal variations in electrolyte excretion. Clin. Sci. 1951, *10*, 267.
194. Stewart H. J., McCoy H. I., Shepard E. M., Luckey E. H.: Experience with thiomerin. Circulation. 1950, *1*, 502.
195. Stolte K.: Eine einfache und zuverlässige. Methodik der Aschen Analyse. Bioch. Z. 1911, *35*, 104.
196. Strauss M. B., Davis R. K., Rosenbaum J. R., Rossmeisl E. C.: Water diuresis produced during recumbency by intravenous infusion of isotonic saline solution. J. clin. Invest. 1951, *30*, 862.

197. Strauss M. B., Davis R. K., Rosenbaum J. D., Rossmeisl E. C.: Extracellular fluid volume and sodium excretion. J. clin. Invest. 1952, *31*, 80.
198. Strengers T., Asberg E.: Een snelle microchloor bepaling. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1953, *97*, 2018.
199. Taymor R. C., Halpern M., Friedberg C. K.: Effect of the Carboanbydrase inhibitor 6063 on renal excretion of water and electrolytes. J. Amer. Med. 1953, *173*, 530.
200. Taggart J. V., Silverman L., Trayner E. M.: Influence of electrolyte composition on the tubular excretion of PAH. Amer. J. Physiol. 1953, *173*, 345.
201. Teabeaut R., Engel F. L., Taylor H.: Hypochloremic hypokaliemic alkalosis in Cushing syndrome. J. clin. Endocrinol. 1950, *10*, 399.
202. Tarail R., Elkinton J.R.: Potassium deficiency and the role of the kidney in its production. J. clin. Invest. 1949, *28*, 99.
203a. Tudvad F., Vesterdal J.: The maximum tubular transfer of glucose and PAH in premature infants. Acta Paed. 1953, *42*, 337.
203b. Tudvad F., Mcnamara H., Barnett H. L.: Renal response of premature infants to administration of bicarbonate and potassium. Pediatrics 1954, *13*, 4.
204. Ussing H.: Transport through biological membranes. Annual review of Physiology 1953.
205. van Mook H. W., in Gorter E., Graaff W. C. de: Klinische Diagnostiek. Dl I. Stenfert Kroese, Leiden. 1955.
206. Van SLyke K. K., Egans E. I.: The paradox of aciduria in the presence of alkalosis caused by hypochloremia. Ann. Surgery 1947, *126*, 545.
207a. Vesterdal J., Tudvad, F.: Studies on the Kidney function in premature and full term infants. Acta Paed. 1949, *37*, 429.
207b. Vesterdal J.: A simple method of estimating the inulin and PAH clearances. Acta Paed. 1949, *37*, 421.
208. Vink, C. L. J. A paraître.
209. Visscher M. B., Roepke R. R., Lifson N.: Osmotic and electrolyte concentration relationships during the absorption of autogonous serum from ileal segments. Amer. J. Physiol 1945, *144*, 457.
210. Votocek in Gorter E., Graaff W. C. de,: Klinische Diagnostiek. Dl I. Stenfert Kroese, Leiden. 1955.
211. Wallace W. M., Hastings A. B.: The distribution of the bicarbonate ion in mammalian muscle. J. biol. Chem. 1942, *144*, 637.
212. Walser M., Seldin D. W., Grollman A.: Radiosulfate for measurement of extracellular fluid J. clin. Invest. 1953, *33*, 299.
213. Welt L. G., Goodyer A. V. N., Darragh J. H., Abele W. A.: Meroney W. H.: The site of saluretic action of an organic mercurial compound. J. clin. Invest. 1952, *31*, 671.
214. Weston R. E., Grossman J., Leiter L.: The effect of Hg diuretics on renal NH_3, and T.A. production in acidotic subjects with reference to the site of diuretic action. J. clin. Invest. 1951, *30*, 1262.
215. Wick A. N., Drury D. R., Action of insulin on volume of distribution of galactose in the body. Amer., J. Physiol. 1953, *173*, 229.
216. Wilder C. E., Cotton R. T.: Reabsorptive hyperchloremic acidosis. Amer. J. Med. 1953, *15*, 423.
217. Willson D. W., Power M. H., Kepler E. J.: Alkalosis and low plasma potassium in a case of Cushing syndrome. J. clin. Invest. 1940, *19*, 701.
218. Wollayer E. E., Scribner B. M.: Delayed excretion of water in patients with non tropical sprue. Gastro-enterology. 1951, *19*, 224.
219. zweymuller E.: Communication au symposium sur les electrolytes. Zürich 1954.